

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos
Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos
Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi millilitra injektionesteliuosta sisältää 1 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia.
Yksi ampulli, jossa on 10 ml injektionesteliuosta, sisältää 10 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 7,59 mg morfiinia.

Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi millilitra injektionesteliuosta sisältää 10 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia.
Yksi ampulli, jossa on 1 ml injektionesteliuosta, sisältää 10 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 7,59 mg morfiinia.

Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi millilitra injektionesteliuosta sisältää 20 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia.
Yksi ampulli, jossa on 1 ml injektionesteliuosta, sisältää 20 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 15,18 mg morfiinia.
Yksi ampulli, jossa on 5 ml injektionesteliuosta, sisältää 100 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 75,92 mg morfiinia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: natriumi.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Injektioneste, liuos on kirkasta ja (lähes) väritöntä. Valmisteen pH on 3,0–4,5. Osmolaliteetti on 270–330 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sendorolin käyttöaiheita ovat akuutin kivun, syöpään liittyvän kivun ja syöpään liittyvän läpilyöntikivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Laskimoon:	2,5–15 mg, joka annetaan 4–5 minuutin kuluessa.*
Ihon alle, lihakseen:	5–20 mg, yleensä 10 mg kerrallaan, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein
Epiduraaliin:	aluksi 5 mg, tarvittaessa tunnin kuluttua 1–2 mg, toistetaan tarvittaessa, yleensä yhteensä 10 mg vuorokaudessa.
Epiduraali-infuusio:	aluksi 3,5–7,5 mg vuorokaudessa (= 24 tunnissa), tarvittaessa lisätään 1–2 mg vuorokaudessa.
intratekaalisesti:	0,2–1 mg:n kerta-annos, jota ei mielellään toisteta. Jos käytössä on implantoitu mikroinfusiojärjestelmä, vuorokausiannoksen

voi nostaa asteittain 25 mg:aan (40 viikon jatkuvan hoidon jälkeen).

Keskoset

Laskimoon:

Vain, kun vaikutuksen alkamisen halutaan olevan erityisen nopea: 0,025–0,05 mg kehon painokiloa kohti, erittäin hitaasti annettuna (suositellaan laimentamista isotonisella natriumkloridiliuoksella).

Ihon alle, lihakseen:

0,025–0,05 mg kehon painokiloa kohti, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein. Kerta-annos ei saa olla yli 10 mg.

Lapset ja nuoret

Laskimoon:

Vain, kun vaikutuksen alkamisen halutaan olevan erityisen nopea: 0,05–0,1 mg kehon painokiloa kohti, erittäin hitaasti annettuna (suositellaan laimentamista isotonisella natriumkloridiliuoksella).

Ihon alle, lihakseen:

0,05–0,2 mg kehon painokiloa kohti, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein. Kerta-annos ei saa olla yli 10 mg.

Iäkkäät:

Ihon alle, lihakseen, laskimoon: 2,5–10 mg:n kerta-annos. Yleensä annos pitää valita varoen iäkkäille potilaille aloittaen tavallisesti annostusalueen pienimmillä annoksilla ja lisäämällä annosta vähitellen, kunnes vaikutus on haluttu.

*Kun potilaille on tarkoitus antaa suuria annoksia, kuten 10–15 mg:n annoksia, antamista on harkittava tarkoin.

Jos potilaalla on heikko verenkierto, potilaalle on annettava lääkettä hitaasti laskimoon, koska ihon alle tai lihakseen annettuna vaikuttava aine ei imeydy riittävän hyvin.

Esilääkityksenä 60–90 minuuttia ennen leikkausta potilaalle voidaan antaa enintään 10 mg:n injektio ihon alle tai lihakseen.

Jatkuvassa laskimoon antamisessa ylläpitoannokset ovat yleensä olleet 0,8–80 mg/tunti, tosin osa potilaista on tarvinnut ja on saanut paljon suurempia annoksia.

Suosittelun aloitusannos jatkuvassa epiduraali-infusiona antamisessa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioideja, on 3,5–7,5 mg/vrk. Sellaisille potilaille, joille on kehittynyt opioiditoleranssi, voidaan antaa 4,5–10 mg vuorokaudessa. Annosvaatimukset voivat kuitenkin kasvaa huomattavasti hoidon aikana, ja joillain potilailla annoksen on oltava jopa 20–30 mg vuorokaudessa.

Intratekaalisesti *antaminen*

Morfiinin annosta voidaan pienentää, kun se annetaan intratekaalisesti yhdessä bupivakaiinin kanssa.

Potilaan säätämä kivunlievitys (PCA)**

Potilaan itse säätämällä kivunlievityksellä tarkoitetaan ajoittaista tai jatkuvaa morfiinin infusointia parenteraalisesti niin, että potilaan säätämä kivunlievitysannos on ohjelmoitu kannettavaan pumppuun ”tarpeen mukaan” annettavaksi. Leikkauksen jälkeen PCA-tekniikka voi käsittää ajoittaisia potilaan itse säätämiä kivunlievitysannoksia ja/tai perusinfusion ja sen lisäksi potilaan itse säätämän kivunlievitysannoksen. PCA annetaan laskimoon tai ihon alle.

PCA-laitetta voidaan käyttää kroonisen syöpään liittyvän kivun hoitoon, kun

1. suun kautta antaminen ei ole suositeltavaa
2. kun suun kautta annettava morfiinin kokonaisannos on suuri ja
3. kun PCA on tarpeen, jotta potilas noudattaa paremmin annosteluohjelmaa
4. kun PCA toimii välittömänä kivunlievityksenä satunnaiseen kipuun.

Potilaille, joilla ilmenee syöpään liittyvää läpilyöntikipua huolimatta optimoidusta ympärivuorokautisesta opioidien käytöstä, suositellaan laskimoon annettavana boluksena 20 % opioiditautihoitoon kuuluvan suun kautta otettavan morfiinin vastaavasta kokonaisvuorokausiannoksesta.

Potilas annostelee itse kivunlievitysannoksen painamalla painiketta, joka aktivoi infuusiopumppuun liitettyä tietokonetoimista lääkeinjektoria ohjaavan ohjelman. Apuannos on 25–50 % jatkuvasta tuntiannoksesta, kun PCA-bolus on vähintään 1 mg morfiinia. Ohjelmaan on ohjelmoitu annostelun estoväli (jonka aikana lääkettä ei anneta, vaikka potilas yrittäisi aktivoida laitteen), ja sen ajanjaksoksi voidaan määrittää 5 minuuttia - tunti tai jopa 2 tuntia satunnaisen tai läpilyöntikipun hoitamista varten. Potilaille ja vastuussa oleville perheenjäsenille tai ensisijaiselle potilaan hoitajalle pitää antaa ohjeita pumpun käyttämisestä, akun vaihtamisesta ja pumpun hälytysviestien tulkitsemisesta. ympärivuorokautinen puhelintuki ja jatkuvasti käytettävissä oleva kotihoitojärjestelmä ovat oleellisia avohoitopotilaan PCA-hoidon kannalta.

****Paikalliset ohjeet voivat poiketa edellä esitetyistä.**

Heikentynyt munuaisten toiminta

Morfiini on yksi opioideista, jonka annokseen munuaisten vajaatoiminnalla on suuri vaikutus. Heikentyneen munuaispoistuman vuoksi metaboliittien kertyminen voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Morfiinin annokset pitää säätää huolellisesti potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annostusvälin kaksinkertaistamista on harkittava potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta. Morfiinin antamisessa maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille on toimittava varoen.

Hoidon lopettaminen

Jos opioidien anto lopetetaan äkillisesti, seurauksena voi olla vieroitusoireyhtymä. Sen vuoksi annosta on pienennettävä vähitellen ennen hoidon lopettamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Keuhkoputkien erityys pysähtyminen, hengityselimistön vajaatoiminta, akuutti maksasairaus, ahdistuneisuustilat alkoholin tai hypnoottien vaikutuksen alaisena.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riippuvuutta aiheuttava lääkeaine. Ole erittäin varovainen tätä lääkettä määrätessäsi. Annosta voidaan joutua pienentämään astmapotilaille tai jos potilaalla on keuhkoeritteitä, syanoosi, päävamma, hypotensio, johon liittyy hypovolemia, kilpirauhasen vajaatoiminta, maksan ja munuaisten heikentynyt toiminta (ks. myös kohta 4.2), tulehduksellinen suolistosairaus ja suolentukkeuma, haimatulehdus, sappitiehyen spasmi tai sappitiehyen leikkauksen ja kirurgisen anastomoosin jälkeen tai jos potilaalla on virtsatiehyen spasmi, kooma, kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus, juoppohulluus ja hoidettaessa iäkkäitä potilaita.

Morfiinia ei saa käyttää, jos potilaalla on idiopaattinen tai psykopatologinen kipuhäiriö.

MAO-estäjillä annettavan hoidon osalta tarkempia tietoja on kohdassa 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Kipuherkkyyttä, joka ei vastaa morfiinin annoksen suurentamiseen, voi esiintyä etenkin suurten annosten yhteydessä. Morfiiniannoksen pienentäminen tai opioidin vaihtaminen saattaa olla tarpeen. Morfiinin väärinkäytön mahdollisuus on samanlainen kuin muiden vahvojen agonistiopioidien yhteydessä, ja sitä on käytettävä erityisen varovasti potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Rifampisiini saattaa pienentää morfiinin plasmapitoisuutta. Morfiinin kipua lieventävää vaikutusta on seurattava ja sen annoksia muutettava rifampisiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

Sendolor sisältää natriumia

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos sisältää 35,4 mg natriumia per 10 ml ampulli, joka vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sendolor 10 mg/ml & 20 mg/ml injektioneste, liuos sisältävät alle 1 mmol natriumia per ampulli.

Pediatriset potilaat

Hengityselimistön vajaatoiminta on vaarana kaikilla lapsilla. Vastasyntyneillä (ja erityisesti itse hengittävillä vastasyntyneillä) voi olla suurempi hengenahdistuksen vaara.

Laskimoon annettavaa morfiinia on käytettävä erityisen varoen alle 1-vuotiaiden lasten tapauksessa.

Äkillinen keuhko-oireyhtymä sirppisolautia sairastavilla potilailla

Koska äkillisen keuhko-oireyhtymän ja morfiinin käytön välillä on mahdollinen yhteys sirppisolautia sairastavilla potilailla, joita hoidetaan morfiinilla vaso-okklusiivisen kriisin aikana, heitä on seurattava tiiviisti äkillisen keuhko-oireyhtymän oireiden varalta.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat aiheuttaa korjautuvan lisämunuaisten vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, huimaus tai matala verenpaine.

Sukupuolihormonien pitoisuuden väheneminen ja prolaktiinipitoisuuden lisääntyminen

Opioidikipulääkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien pitoisuuden vähenemistä ja prolaktiinipitoisuuden lisääntymistä. Näiden oireita ovat seksuaalisen halun heikentyminen, impotenssi tai kuukautisten poisjääminen.

Sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikaisen käytön aiheuttama riski

Sendolor ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja saa määrätä samanaikaisesti vain niille potilaille, joilla ei ole hoitovaihtoehtoja. Jos lääkäri päättää määrätä samaan aikaan sedatiivien kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava niin lyhyt kuin mahdollista.

Potilaita on seurattava tiiviisti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tältä osin on erittäin suositeltavaa, että potilaille ja heidän hoitajilleen kerrotaan, mitä nämä oireet ovat, jotta he voivat seurata niitä (ks. kohta 4.5).

Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Riski kasvaa, mitä pidempään lääkettä käytetään ja mitä suurempia annokset ovat. Oireita voidaan minimoida muuttamalla annosta tai antotapaa ja vieroittamalla potilas morfiinista asteittain. Katso yksittäiset oireet kohdasta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Morfiinin käyttö yhdessä rauhoittavien lääkkeiden, kuten anesteettien, antihistamiinilääkkeiden, ahdistusta lievittävien lääkkeiden, hypnoottien, trisyklisen antidepressanttien ja fenotiatsiinin, kanssa voi lisätä sedaation ja hengityselimistön vajaatoiminnan riskiä.

Opioidien ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, samanaikainen käyttö suurentaa sedaation, verenpaineen laskua, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska tällöin keskushermostoa lamaava vaikutus tehostuu. Annosten on oltava pieniä ja samanaikaisen käytön keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.4).

10 terveen tutkittavan vaihtovuoroisessa tutkimuksessa rifampisiin 600 mg:n vuorokausiannoksen antaminen 13 vuorokauden ajan lisäsi yhden suun kautta otettavan 10 mg:n morfiiniannoksen puhdistumaa 49 prosentilla, ja sen kipua lievittävät vaikutukset hävisivät. Tämän yhteisvaikutuksen syntymekanismeja ei tunneta täysin, ja tämän yhteisvaikutuksen kliinisestä merkitystä morfiinin parenteraalisen annon yhteydessä ei ole tietoa.

Simetidiini lisää opioidien kivunlievitystä ja merkityksettömästi hengityslamaa.

Nimodipiini, joka on kalsiumkanavan salpaaja, tehostaa kivunlievitystä syöpäpotilailla, joiden morfiiniannosta on kasvatettava säännöllisesti, jotta kipua saadaan pidettyä hallinnassa.

MAO:n-estäjät voivat tehostaa morfiinin vaikutusta (hengityslama ja alhainen verenpaine). Serotonergista oireyhtymää on ilmoitettu ilmenneen petidiinin ja MAO:n-estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä, ja siksi sitä ei voida sulkea pois myöskään morfiinin ja MAO:n-estäjien yhdistelmän tapauksessa.

Pienet alkoholimäärät voivat tehostaa huomattavasti morfiinin heikkoa hengityslamaa aiheuttavaa vaikutusta. Siksi niiden yhdistelmiä on vältettävä.

Morfiiniagonistien/-antagonistien (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) yhdistelmät heikentävät morfiinin kipua lievittävää vaikutusta sitoutumalla samoihin reseptoreihin ja lisäävät siten vieroitusoireiden riskiä.

Gabapentiini saattaa voimistaa morfiinin kipua lievittävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Morfiini pystyy edistämään kromosomivaurioisten itusolujen ilmenemistä (ks. kohta 5.3). Tästä syystä lisääntymiskykyisten tai hedelmällisten miesten ja naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Ihmisiä koskevat tiedot eivät riitä mahdollisen teratogeenisen riskin arviointiin. Morfiini läpäisee istukan. Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, että morfiini voi aiheuttaa sikiölle haittaa, kun sitä annostellaan koko raskauden ajan. Tästä syystä raskaana oleville potilaille saa antaa Sendoloria vain, kun hyödyt selkeästi ylittävät mahdollisen sikiölle aiheutuvan haitan.

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioidikipulääkkeitä raskauden aikana, on seurattava vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän merkkien varalta. Hoitoon voi sisältyä opioideja ja tukihoitoa.

Morfiinin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneillä opioidin vieroitusoireita. Morfiini voi pidentää tai lyhentää synnytyksen kestoa. Morfiini voi aiheuttaa hengityselimistön vajaatoimintaa vastasyntyneillä, jos sitä annetaan synnytyksen aikana. Opioidikipulääkkeitä raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana saaville äideille syntyviltä lapsilta pitää tarkkailla, onko heillä hengityselimistön vajaatoimintaa tai vieroitusoireita, ja heitä on tarvittaessa hoidettava tietyillä opioidiantagonisteilla.

Imetys

Morfiini erittyy äidinmaitoon, jossa sen pitoisuus nousee korkeammaksi kuin äidin plasmassa. Koska imetettävillä pikkulapsilla morfiinin pitoisuus voi nousta kliinisesti merkittäväksi, imetystä ei suositella.

Hedelmällisyys

Fentanylin vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että morfiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Morfiini vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on otettava huomioon tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisessa.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisilla annoksilla opioidikipulääkkeiden yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, uneliaisuus ja sekavuus. Näitä vastaan kehittyy toleranssi yleensä pitkäaikaisessa käytössä (ummetusta lukuun ottamatta). Sedaatio yleensä heikentyy muutaman päivän lääkkeen saannin jälkeen. Pahoinvointi ja oksentelu yleensä vähenevät pitkäaikaisessa käytössä. Sappi- ja virtsatiehyiden spasmeja voi esiintyä niille alttiilla henkilöillä. Hengitystä lamaava vaikutus on annoksesta riippuvainen ja harvoin kliininen ongelma. Lääkkeeseen tottuminen ja sille kehittyvä toleranssi eivät yleensä aiheuta ongelmia vakavan syöpään liittyvän kivun hoidossa. Ummetusta voidaan hoitaa sopivilla laksatiiveilla. Useimmat haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavia yleisyydsmääritelmiä:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$)

tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio		Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidi reaktio
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus Unettomuus	Kiihtyneisyys Euforia Hallusinaatiot Mielialan muutokset Dysforia		Lääkeaineriippuvuus
Hermosto	Uneliaisuus	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Sedaatio Liikahikoilu	Kouristelu Hypertonia		Allodynia Kipuherkkyys (ks. Kohta 4.4)
Silmät		Mioosi			
Sydän			Sydämentykytys		Bradykardia Takykardia
Verisuonisto			Kasvojen punoitus	Ortostaattinen hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoödeema Hengityslama		
Ruoansulatuselimistö		Anoreksia Oksentelu Ummetus Pahoinvointi Suun kuivuminen			
Iho ja ihonalainen kudος		Kosketuksen aiheuttama ihotulehdus	Nokkosihottuma Kutina		
Munuaiset ja virtsatie		Virtsauampi			
Maksa- ja					Maksaentsyymiarvojen

sappirakkohäiriöt					muutos
Sukupuolielimet ja rinnat					Heikentynyt sukupuolivietti Heikentynyt potenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kipu Ärsytys antokohdassa		Lääkevieroitusoireyhtymä Lääketoleranssi Lihasten jäykkyys

Huume-/lääkeaineriippuvuus ja lääkehoidon vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Vieroitusoireyhtymä voi kehittyä, jos opioidien anto lopetetaan äkillisesti tai jos potilaalle annetaan opioidiantagonisteja. Joskus se voi ilmentyä myös annosten välillä. Katso kohdasta 4.4 tarkemmat tiedot sen hoidosta.

Fysiologisia vieroitusoireita ovat esimerkiksi nämä: Kivut eri puolilla kehoa, vapina, levottomat jalat - oireyhtymä, ripuli, vatsakoliikki, pahoinvointi, flunssan kaltaiset oireet, takykardia ja pupillien laajentuminen. Psyykkisiä oireita ovat masentunut mieliala, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys. Huume-/lääkeaineriippuvuudessa esiintyy myös pakonomaista tarvetta saada huumetta/lääkettä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet: Yliannostuksen oireita ovat mykiöiden supistuminen, hengityslama, aspiraatiokeuhkokuume ja alhainen verenpaine. Vakavissa tapauksissa voi aiheutua verenkiertohäiriöitä ja kooma. Hengityslama voi aiheuttaa kuoleman.

Yliannostuksen hoito: Tarvittaessa vatsahuuhtelu, aktiivihien tai laksatiivin antaminen, kun lääkettä on otettu suun kautta. Hengityselimistön vajaatoiminta morfiinimyrkytyksen vuoksi voidaan kumota naloksonilla.

Hengitystä tukeva hoito tarvittaessa (ja PEEP:n säätäminen keuhkopökössä). Naloksoni ei voi korvata hengitystä tukevaa hoitoa vakavissa myrkytystapauksissa. Laskimoon annettavat nesteet (elektrolyytti, glukoosi), veren kaasujen tarkkailu, asidoosin korjaus. Oireenmukainen hoito.

Myrkyllisyys: Aikuisten (joilla toleranssia ei ole alkanut kehittyä) myrkyllinen annos on yleensä 30 mg parenteraalisesti saatuna. Skopolamiini, hypnootit ja alkoholi tehostavat myrkyllisiä vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luonnolliset oopiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA01

Morfiini on opioidikipulääke, jolla on agonistinen vaikutus pääasiassa μ -opioidireseptoreihin ja ehkä myös κ - ja δ -reseptoreihin. Kipua lievittävä vaikutus johtuu osittain muuttuneesta kivun tuntemuksesta ja osittain kipukynnyksen noususta. Morfiini vaikuttaa pääasiassa keskushermostoon. Se voi vaikuttaa

lisäksi sileiden lihasten opioidireseptoreihin ja sympaattisen hermoston ja perifeeristen tuntohermosolujen päädyissä.

Opioidireseptoritason yhteisvaikutusten aiheuttamia haittavaikutuksia ovat hengityslama, mioosi, heikentynyt ruoansulatuskanavan motiliteetti ja euforia.

M6G on hydrofiilinen metaboliitti, joka on 10–60 kertaa potentimpi kuin morfiini. M6G:n suhde morfiiniin nähden veressä korreloi huomattavassa määrin kivunlievityksen kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle ja lihakseen antaminen

Kun morfiinia annetaan ihon alle tai lihakseen injektiona, se imeytyy helposti vereen. Huippupitoisuus plasmassa ilmenee noin 15 minuutin kuluttua, ja ihon alle ja lihakseen annettaessa pystytään saavuttamaan vastaavat plasmatasot kuin laskimoon antamisessa.

Epiduraaliin ja intratekaalisesti antaminen

Epiduraalitilaan ja intratekaalisesti annettuna morfiini imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon, jolloin sen pitoisuus plasmassa voi nousta merkittäväksi. Epiduraalitilaan ruiskutettu morfiini imeytyy nopeasti yleiseen verenkiertoon. Imeytyminen on niin nopeaa, että plasman pitoisuus-aikaprofiilit vastaavat pitkälti lihakseen tai laskimoon antamisen jälkeen saavutettuja pitoisuuksia. Plasman morfiinipitoisuus nousee huippuunsa 5–10 minuuttia selkäyttimeen antamisen jälkeen.

Plasman huippupitoisuus 5–50 ng/ml saavutetaan 10–15 minuutissa siitä, kun 2–14 mg morfiinia on ruiskutettu epiduraaliin. Enimmäispitoisuuden vaihteluväli ($C_{\max}$) yleisesti käytettyjen hoitoannosten (2–5 mg) jälkeen on 5–31 ng/ml.

intratekaalisesti annettaessa morfiini näkyy yleisessä verenkierrossa paljon hitaammin kuin epiduraaliin annettaessa: $C_{\max}$ oli alle 2 ng/ml ja 1 ng/ml, kun morfiinia annettiin 0,5 mg ja 0,25 mg intratekaalisesti. Plasman pitoisuusprofiilissa oli nähtävissä tasainen alue 1 ja 5 tunnin välillä, minkä jälkeen pitoisuus laski.

Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä

Jotta morfiini pääsee selkäytimen opioidireseptoreihin, sen pitää kulkea useiden diffuusion esteiden, kuten aivo-selkäydinkalvon ja hermokudosten, läpi. Huolimatta morfiinin erittäin nopeasta siirtymisestä verisuoniin ja hydrofiilisestä luonteesta morfiinia siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen siinä määrin, että lantion alueen aivo-selkäydinnesteen pitoisuudet ylittävät selvästi vastaavat plasmapitoisuudet.

Toimenpiteen jälkeen annettujen 2–6 mg:n morfiiniannosten aiheuttamien morfiinin aivo-selkäydinnestepitoisuuksien on ilmoitettu olevan 50–250 kertaa suurempia kuin vastaavat plasmapitoisuudet. Morfiinin aivo-selkäydinnestepitoisuudet ylittävät vastaavat plasmapitoisuudet vain 15 minuutin kuluessa ja pysyvät yli 20 ng/ml:n pitoisuudessa jopa 20 tuntia, kun morfiinia annetaan epiduraaliin 2 mg:n injektiona. Huippupitoisuudet ilmenevät viiveellä plasmapitoisuuksiin verrattuna ja ilmenevät vasta 1–4 tuntia injektion jälkeen. Puoliintumisajat vaihtelevat huomattavasti potilaskohtaisesti, mutta ne ovat keskimäärin samaa luokkaa kuin laskimoon antamisen jälkeen havaitut arvot.

Vastasyntyneillä on heikompi kyky metaboloida morfiinia. Vanhemmilla lapsilla on todennäköisesti huomattavasti alemmat morfiinin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa kuin aikuisilla, kun he saavat morfiinia painoon nähden yhtä suurena annoksena.

Morfiinin metabolia voi heikentyä potilailla, joilla on vakava krooninen, hyvän- tai pahanlaatuinen maksasairaus.

Jakautuminen

Vapaa morfiini poistuu nopeasti verestä ja jakautuu kehoon, mutta pääasiassa munuaisiin, maksaan, keuhkoihin ja pernaan ja alhaisempina pitoisuuksina aivoihin ja lihaksiin. Noin 35 % morfiinista sitoutuu proteiineihin. Morfiini kulkee veri-aivoesteen poikki heikommin kuin lipidiliukoisemmat

opioideit, kuten diamorfiini, mutta sitä on havaittu aivo-selkäydinnesteessä samoin kuin sen erittäin polaarisia metaboliitteja, morfiini-3-glukoronidia ja morfiini-6-glukuronidia. Sen jakautuminen on kaksieksponentiaalista, ja alussa on nopea jakautumisvaihe. Syöpäpotilailla havaittu jakautumistilavuus on 1,0–3,8 l/kg keskiarvon ollessa 1,8 l/kg. Lääkeillä potilailla jakautumistilavuus on pienempi, mutta enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika on samaa luokkaa.

Biotransformaatio

Morfiinin glukuronidaatio tapahtuu pääosin maksassa. Munuaiset osallistuvat hieman (30 %) glukuronidaatioon.

UDP-glukuronosyyli transferaasi (UGT) -isoentsyymi UGT2B7, joka löytyy kromosomista 4, on pääasiallinen morfiinia metaboloiva entsyymi. Morfiinia metaboloivat vähäisemmässä määrin myös UGT1A8 ja UGT2A1. Metaboloitumisessa muodostuu kolmea päämetaboliittia: normorfiinia, morfiini-3-glukuronidia (M3G) ja morfiini-6-glukuronidia (M6G).

Eliminaatio

Metaboliitit eliminoituvat pääosin munuaisissa. Parenteraalisen antamisen jälkeen noin 90 % morfiinista erittyy 24 tunnissa, mistä noin 10 % vapaana morfiinina, 65–70 % konjugoituneena morfiinina, 1 % normorfiinina ja 3 % normorfiiniglukuronidina. Munuaisten vajaatoiminta heikentää glukuronidin eritystä enemmän kuin morfiinin eritystä.

Morfiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia, eikä antoreitti tai antokoostumus vaikuta siihen.

Lääkeillä potilailla morfiinimetaboliittien poistuminen tapahtuu viiveellä heikentyneen munuaispoistuman vuoksi.

Heikentyneen munuaispuhdistuman vuoksi morfiinin metaboliitteja kertyy kehoon potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Morfiinin puhdistuma on heikompi potilailla, joilla on kirroosi, maksasyöpä ja porttilaskimon hypertensio.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Morfiinin mutageenisyydestä on selkeitä löydöksiä, mikä viittaa siihen, että morfiinilla on klastogeeninen vaikutus ja että tämä vaikutus kohdistuu myös itusoluihin. Ei voida sulkea pois sen mahdollisuutta, että nämä löydökset ovat oleellisia myös ihmisillä. Pitkäaikaisia eläintutkimuksia morfiinin karsinogeenisesta potentiaalista ei ole suoritettu.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että morfiini vaikuttaa mahdollisesti haitallisesti jälkeläisiin koko tiineyden ajan (keskushermoston epämuodostumia, kasvun viivästyminen, kiven atrofia, neurotransmitterijärjestelmien ja -toiminnan muutokset, riippuvuus). Lisäksi morfiini vaikutti miesjälkeläisten hedelmällisyyteen.

Eläintutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että morfiini voi vahingoittaa sukupuolielimiä tai sukusoluja ja että se voi vaikuttaa umpieritysjärjestelmän häiriintymisen kautta myös miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Urosrotilla on ilmoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä ja kromosomivaurioita sukusoluissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta. Käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Suojaa ampullit valolta säilyttämällä ne ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos

10 ml (10 mg) värittömässä ampullissa (lasityyppi I) pakattuna 5, 10, 20, 30, 50, 100 kpl:n pakkauksiin

Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos

1 ml (10 mg) värittömässä ampullissa (lasityyppi I) pakattuna 5, 10, 20, 30, 50, 100 kpl:n pakkauksiin

Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos

1 ml (20 mg) värittömässä ampullissa (lasityyppi I) pakattuna 5, 10, 20, 30, 50, 100 kpl:n pakkauksiin
5 ml (100 mg) värittömässä ampullissa (lasityyppi I) pakattuna 5, 10, 20, 30, 50, 100 kpl:n pakkauksiin

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos: 35656

Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos: 35657

Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos: 35658

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

15.5.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sendolor 1 mg/ml, injektionsvätska, lösning
Sendolor 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning
Sendolor 20 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sendolor 1 mg/ml, injektionsvätska, lösning

1 ml innehåller 1 mg morfinhydrokloridtrihydrat.

1 ampull med 10 ml innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 7,59 mg morfin.

Sendolor 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning

1 ml innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat.

1 ampull med 1 ml innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 7,59 mg morfin.

Sendolor 20 mg/ml, injektionsvätska, lösning

1 ml innehåller 20 mg morfinhydrokloridtrihydrat.

1 ampull med 1 ml innehåller 20 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 15,18 mg morfin.

1 ampull med 5 ml innehåller 100 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 75,92 mg morfin.

Hjälpämne med känd effekt: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är genomskinlig och (nästan) färglös. pH är 3,0–4,5. Osmolaliteten är 270–330 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sendolor är indikerat för behandling av svår akut smärta, smärta vid cancer och genombrottssmärta vid cancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna

Intravenöst:	2,5 till 15 mg administrerad under 4–5 minuter.*
Subkutant, intramuskulärt:	5–20 mg, vanligtvis 10 mg per tillfälle, vid behov, upp till var 4:e timme.
Epiduralt:	initialt 5 mg och vid behov 1–2 mg efter en timme. Upprepas vid behov, i regel till en total dos av 10 mg per dygn.
Epidural infusion:	initialt 3,5 till 7,5 mg per dygn, vid behov ökning med 1–2 mg per dygn.
Intratekalt:	0,2–1 mg en gång, helst inte upprepat; med ett implanterat mikroinfusionssystem kan den dagliga dosen gradvis ökas till 25 mg (efter 40 veckors kontinuerlig behandling).

Fullgångna nyfödda

Intravenöst:	Endast när särskilt snabb effekt krävs: 0,025–0,05 mg/kg kroppsvikt, administreras mycket långsamt (spädning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas).
Subkutant, intramuskulärt:	0,025–0,05 mg/kg kroppsvikt, upp till var 4:e timme vid behov. Enkeldoser ska inte överskrida 10 mg.

Barn och ungdomar

Intravenöst:	Endast när särskilt snabb effekt krävs: 0,05–0,1 mg/kg kroppsvikt, administreras mycket långsamt (spädning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas).
--------------	--

Subkutant, intramuskulärt: 0,05–0,2 mg/kg kroppsvikt, upp till var 4:e timme vid behov.
Enkeldoser ska inte överskrida 10 mg.

Äldre:

Subkutant, intramuskulärt, intravenöst: 2,5–10 mg per tillfälle. I allmänhet bör doseringen för äldre patienter väljas försiktigt, i regel med startdos i den lägre änden av doseringsintervallet med stegvis titrering till önskad effekt.

* Överväg noga och var mycket uppmärksam när höga doser, såsom 10–15 mg, administreras till morfinnaiva patienter.

Vid dålig cirkulation bör långsam intravenös administrering användas, då den aktiva substansen inte absorberas tillräckligt vid subkutan eller intramuskulär injektion.

Som premedicinering kan upp till 10 mg ges som injektion subkutant eller intramuskulärt, 60 till 90 minuter före operation.

Vid kontinuerlig intravenös administration ligger underhållsdosen vanligtvis inom intervallet 0,8 till 80 mg per timme, men för vissa patienter har det krävts mycket högre doser.

Den rekommenderade startdosen för kontinuerlig epidural infusion hos opioidnaiva patienter ligger inom intervallet 3,5 till 7,5 mg per dygn. Patienter med viss grad av opioidtolerans kan få 4,5 till 10 mg per dygn. Dock kan dosbehovet öka signifikant under behandlingen och upp till 20 till 30 mg per dygn kan krävas för en del patienter.

Intratekal användning

Morfindosen kan reduceras när morfin kombineras intratekalt med bupivakain.

Patientkontrollerad smärtlindring (PCA)**

PCA används för att ge intermittent eller kontinuerlig parenteral infusion av morfin med patientkontrollerad administrering av rescue-doser ”vid behov” via en programmerbar portabel pump. Postoperativt kan PCA-tekniken innebära patientstyrda bolusdoser och/eller basalinfusion plus patientstyrd rescue-dosering. PCA ges i.v. eller s.c.

En PCA-enhet för kronisk cancersmärta är indikerat när

1. Oral administrering inte är lämpligt
2. När totaldosen av oralt morfin är hög och
3. När PCA krävs för att uppnå bättre compliance
4. När PCA ger omedelbar lindring av genombrottssmärta

För patienter med cancerrelaterad genombrottssmärta trots optimerad ständig opioidanvändning rekommenderas en i.v. bolus-dos på 20 % av motsvarande dygnsdosen oralt morfin av basala opioidterapin.

Rent tekniskt administrerar patienten själv en rescue-dos genom att trycka på en knapp som aktiverar ett program som styr en datoriserad läkemedelsinjektor ansluten till infusionspumpen. Rescue-dosen är 25–50 % av den kontinuerliga timdosen, med en minsta PCA-bolus på 1 mg morfin. Ett låsintervall (den tid då inget läkemedel levereras även om försök görs att aktivera apparaten) programmeras in och kan ställas in på intervall på 5 minuter till en gång per timme eller 2-timmarsintervall för genombrottssmärter. Patienter och ansvariga familjemedlemmar eller den huvudsakliga vårdgivaren ska utbildas i användningen av pumpen, batteribyte, och tolkning av pumplarm. För öppenvårdspatienter med PCA krävs en telefonkontakt som är tillgänglig dygnet runt och ett system som ger konstant stöd för vård i hemmet.

**Lokala kliniska riktlinjer kan skilja sig från ovanstående.

Nedsatt njurfunktion

Morfin är en av de opioider vars dosering påverkas kraftigt av njursvikt. Vid sänkt renal clearance kan ackumuleringen av metaboliterna leda till allvarliga biverkningar. Morfindoser måste titreras försiktigt för patienter med nedsatt njurfunktion eller njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med svår leversvikt ska en dubbling av dosintervallet övervägas. Var försiktig vid administrering av morfin till patienter som har nedsatt leverfunktion.

Utsättning av behandling

Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering. Dosen ska därför sänkas gradvis före utsättningen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Stagnation av bronkial utsöndring, andningsdepression, akut leversjukdom, orostillstånd under påverkan av alkohol eller hypnotika.

4.4 Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande. Var mycket försiktig vid föreskrivning av detta läkemedel. Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma eller hos patienter med stora mängder bronkialsekret, cyanos, skallskador, hypotoni associerad med hypovolemi, hypotyreoidism, leversvikt, njursvikt (se även avsnitt 4.2), inflammatoriska tarmsjukdomar och ileus, pankreatit, gallväggspasm eller efter gallvägskirurgi och efter kirurgisk anastomos, uretärspasm, koma, krampsjukdom, delirium tremens och vid behandling av äldre patienter.

Morfin ska inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

Vid behandling med MAO-hämmare, se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Hyperalgesi som inte svarar på en ytterligare dosökning av morfin kan inträffa, särskilt vid höga doser. Det kan vara nödvändigt att sänka morfindosen eller ändra opioiden.

Morfin har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidagonister och ska användas med särskild försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller narkotikamissbruk.

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfindoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

Sendolor innehåller natrium

Sendolor 1 mg/ml, injektionsvätska, lösning innehåller 35,4 mg natrium per 10 ml, motsvarande 11,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Sendolor 10 mg/ml & 20 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium.

Pediatrisk population

Andningsdepression är en risk för alla barn. Neonatala barn (speciellt de som andas spontant) kan ha en ökad känslighet.

Använd intravenöst morfin med speciell försiktighet hos barn under ett års ålder.

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom

Ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sicklecellsjukdom som behandlas med morfin under en vasoocklusiv kris gör att symtomen på akut bröstsyndrom måste övervakas noga.

Binjureinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjureinsufficiens som kräver övervakning och substitutionsterapi med glukokortikoid. Symtomen på binjureinsufficiens kan t.ex. bestå av illamående, kräkningar, aptitlöshet, utmattning, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Sänkta könshormoner och ökat prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med sänkta halter av könshormoner och ökat prolaktin. Symtomen omfattar sänkt libido, impotens eller amenorré.

Risk på grund av samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel

Samtidig användning av och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning med dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter som saknar alternativa behandlingsval. Om man beslutar att förskriva samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas, och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska noga följas avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas därför bestämt att man informerar patienterna och deras vårdare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Beroende och utsättningssymtom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid medlet används, och med högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinerad användning av morfin och sedativa läkemedel som anestetika, antihistaminer, anxiolytika läkemedel, hypnotika, tricykliska antidepressiva och fenotiazin kan öka risken för sedering och andningsdepression.

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel ökar risken för sedering, hypotension, andningsdepression, koma och dödsfall genom additiv CNS-dämpande effekt. Dos och tidslängd för samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

I en överkorsningsstudie med 10 friska individer ökade dosering med 600 mg rifampicin dagligen i 13 dagar clearance av en oral enkeldos med 10 mg morfin med 49 %, och den analgetiska effekten försvann. Mekanismen bakom denna interaktion är inte klarlagd och den kliniska relevansen av denna interaktion för parenteral presentation av morfin är inte känd.

Cimetidin ökar den opioida analgetiska effekten med försumbar andningsdepression.

Nimodipin, en kalciumkanalblockerare, förstärker den analgetiska effekten hos cancerpatienter som behöver regelbundna dosökningar av morfin för att kontrollera smärtan.

MAO-hämmare kan förstärka effekten av morfin (andningsdepression och hypotension).

Serotonergiskt syndrom har rapporterats vid samtidig användning av petidin och MAO-hämmare, och kan därför inte uteslutas vid kombinationen av morfin och MAO-hämmare.

Små mängder alkohol kan dramatiskt förstärka morfinets svagt andningsdepressiva effekt. Kombinationen ska därför undvikas.

Kombinerade morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbufin, pentazocin) minskar den analgetiska effekten genom kompetitiv blockering av receptorer, och ökar därför risken för abstinenssymtom.

Gabapentin kan förstärka morfinets analgetiska effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Morfin har potential att öka risken för kromosomskador på könsceller (se avsnitt 5.3). Därför ska fertila män och kvinnor använda effektiva preventivmedel.

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med humana data för att utvärdera den möjliga teratogena effekten. Morfin passerar placentan. Reproduktionsstudier på djur har visat att morfin kan orsaka fosterskador när det administreras under graviditeten. Av denna orsak ska Sendolor endast ges till gravida patienter när fördelarna tydligt överväger den potentiella risken för fostret. Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödande vård.

Längre tids användning av morfin under graviditet kan resultera i neonatal opioidabstinens. Morfin kan förlänga eller förkorta förlossningsförloppet. Morfin kan orsaka andningsdepression hos neonatala barn om det administreras under förlossningen. Barn som fötts av mödrar som fått opioida analgetika under graviditetens slutstadier eller under förlossningen ska övervakas för tecken på andningsdepression eller abstinensbesvär och (om nödvändigt) behandlas med en specifik opioidantagonist.

Amning

Morfin utsöndras i bröstmjolk, där det når högre koncentration än i maternell plasma. Då kliniskt relevanta koncentrationer kan uppnås hos ammade barn, avråds från amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten av morfin på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurförsök har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet (se 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Morfin påverkar förmågan att köra och använda maskiner. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Vid normala doser är de vanligaste biverkningarna från opioida analgetika illamående, kräkningar, obstipation, dåsighet och konfusion. Toleransen för dessa (förutom obstipation) ökar i allmänhet vid längre tids behandling. Sedation minskar vanligtvis efter några dagars administrering. Illamående och kräkningar minskar oftast vid långvarig användning. Gallväggspasmer och uretärspasmer kan inträffa hos predisponerade individer. Den andningsdepressiva effekten är dosberoende och är sällan ett kliniskt problem. Tillvänjning och tolerans orsakar normalt inga problem vid behandling av svåra cancersmärter. Obstipation kan behandlas med lämpliga laxermedel. Majoriteten av biverkningarna är dosberoende.

Följande frekvenser är basen för utvärdering av oönskade effekter:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Allergisk reaktion		Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar		Konfusion Sömnlöshet	Oro Eufori		Läkemedelsberoende

			Hallucinationer Humörförändringar Dysfori		
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Sedation Hyperhidros	Kramper Hypertoni		Allodyn Hyperalgesi (se avsnitt 4.4)
Ögon		Mios			
Hjärtat			Palpitation		Bradykardi Takykardi
Blodkär			Rodnad i ansiktet	Ortostatisk hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungödem Andningsdepression		
Magtarmkanalen		Anorexi Muntorrhet Kräkningar Obstipation Illamående			
Hud och subkutan vävnad		Kontaktexem	Urtikaria Prurit		
Njurar och urinvägar		Urinretention			
Lever och gallvägar					Förhöjda leverenzzymer
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Minskat libido Minskad potens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Smärta Irritation vid administreringsstället		Läkemedelsutsättnings- syndrom (abstinens) Läkemedelstolerans Muskelstelhet

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Avseende hantering, se 4.4.

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysfori, ångest/oro och irritabilitet. Vid läkemedelsberoende är ”drogbegär” ofta involverat.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Fimea center för läkemedelssäkerhet och utveckling, drug biverkningsreaktion, PL 55, 00034 Fimea. Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom på överdos: Symptom på överdos inkluderar maximalt miotiska pupiller, andningsdepression, aspirationspneumoni och hypotoni. Cirkulationsrubbingar och koma kan inträffa i svåra fall. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens.

Behandling vid överdos: Magsköljning om det krävs, kol, laxeringsmedel vid oralt intag. Andningsdepression vid morfinförgiftning kan hävas med naloxon. Respiratorbehandling vid indikation (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan inte ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation. Vätska intravenöst (elektrolytlösning, glukos), blodgaskontroll, acidokorrektion. Symtomatisk terapi.

Toxicitet: Toxisk dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges vanligen ligga i intervallet 30 mg parenteralt. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02AA01

Morfin är ett opioidanalgetikum med antagonistaktivitet huvudsakligen vid μ -opioidreceptorer och eventuellt även vid κ - och δ -receptorer. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtpplevelse och dels på en höjning av smärtröskeln. Morfin verkar huvudsakligen inom CNS. Det kan även verka på opioidreceptorer i den glatta muskulaturen och terminaler på sympatiska och sensoriska perifera neuroner.

Biverkningar som orsakas av interaktioner på opioidreceptornivå inkluderar andningsdepression, mios, minskade gastrointestinala rörelser och eufori.

M6G är en hydrofil metabolit som är 10–60 gånger mer potent än morfin. Kvoten mellan M6G och morfin i blodet har en signifikant korrelation med smärtlindringen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Subkutan och intramuskulär administration

Efter subkutan eller intramuskulär injektion tas morfin snabbt upp i blodet. Maximal plasmakoncentration uppnås efter ~15 min, och plasmanivåer likvärdiga de som erhålls via IV kan uppnås.

Epidural och intratekal administration

Epiduralt och intratekalt morfin tas snabbt upp i den systemiska cirkulationen och signifikanta plasmanivåer kan uppnås. Morfin som injiceras i epiduralrummet tas snabbt upp i den allmänna cirkulationen. Absorptionen är så snabb att tidsprofilen för plasmakoncentration ligger mycket nära den som erhålls efter intramuskulär eller intravenös administrering. Plasmamorfin når maximum 5–10 minuter efter spinal administrering.

Maximala plasmakoncentrationer på 5–50 ng/ml uppnås inom 10–15 minuter efter epidural injektion av 2–14 mg morfin. Intervallet för maximal koncentration ($C_{\max}$) efter vanligen använda behandlingsdoser på 2–5 mg är från 5 till 31 ng/ml.

Intratekalt administrerat morfin påvisas i den allmänna cirkulationen mycket långsammare än epiduralt administrerat morfin; $C_{\max}$ låg precis under 2 ng/ml och 1 ng/ml när 0,5 mg respektive 0,25 mg intratekalt morfin gavs. Plasmakoncentrationsprofilen nådde en plåtå mellan 1 till 5 timmar, sedan avtog nivåerna.

Koncentration i cerebrospinalvätska

För att nå spinala opioidreceptorer måste morfin korsa flera diffusionsbarriärer, som hjärnhinnor och neural vävnad. Trots mycket snabb vaskulär upptagning och morfinets hydrofila egenskaper penetrerar det CSV till den grad att koncentrationerna i lumbal CSV kraftigt överstiger motsvarande plasmakoncentrationer.

CSV-koncentrationer av morfin som är 50–250 gånger så höga som motsvarande plasmakoncentrationer har rapporterats efter postoperativa doser på 2–6 mg. CSV-nivåerna av morfin

överstiger de i plasman redan efter 15 minuter och kvarstår på över 20 ng/ml så länge som 20 timmar efter injektion av 2 mg epiduralt morfin. Den maximala koncentrationen har en fördröjning jämfört med den i plasmanivån, och inträffar 1–4 timmar efter injektion. Halveringstiden varierar avsevärt från en patient till en annan, men är i genomsnitt inom samma intervall som de värden som erhålls efter intravenös administrering.

Neonatala barn har en reducerad kapacitet att metabolisera morfin. Äldre barn har sannolikt betydligt lägre plasmamorfin- och metabolitkoncentrationer än vuxna när de ges en motsvarande dos/vikt. Morfinmetabolismen kan vara försämrad hos patienter med svår kronisk leversjukdom, både malign och icke-malign.

Distribution

Fritt morfin går snabbt ut ur blodet och distribueras i kroppen, huvudsakligen i njurar, lever, lungor och mjälte, med lägre koncentrationer i hjärnan och muskler. Ungefär 35 % är proteinbundet. Morfin passerar blod-hjärnbarriären i mindre grad än mer lipidlösliga opioider som diamorfin men det har detekterats i cerebrospinalvätska (CSF), liksom även de kraftigt polära metaboliterna morfin-3-glukuronid och morfin-6-glukuronid.

Dispositionen är biexponentiell med en initial snabb distributionsfas. Den skenbara distributionsvolymen som rapporteras för cancerpatienter varierar mellan 1,0 och 3,8 l/kg med ett genomsnitt på 1,8 l/kg.

Hos äldre patienter är distributionsvolymen mindre, men tiden till maximal koncentration är oförändrad.

Metabolism

Levern är den huvudsakliga platsen för glukuronidering av morfin. En mindre del (30 %) glukuronidering sker i njurarna.

UDP-glukuronosyltransferas (UGT) isoenzym UGT2B7, som finns på kromosom 4, är det huvudsakliga morfinmetaboliserande enzymet. Morfin metaboliseras även i lägre grad av UGT1A8 och UGT2A1. Tre mer betydande metaboliter produceras; normorfin, morfin-3-glukuronid (M3G) och morfin-6-glukuronid (M6G).

Eliminering

Metaboliterna elimineras främst av njurarna. Efter en parenteral dos utsöndras ungefär 90 % inom 24 timmar, med ungefär 10 % som fritt morfin, 65–70 % som konjugerat morfin, 1 % som normorfin och 3 % som normorfin-glukuronid. Nedsatt njurfunktion påverkar utsöndringen av glukuronid i högre grad än utsöndringen av morfin.

Halveringstiden i elimineringsfasen för morfin är ungefär 2 timmar och är oberoende av administreringsväg och formulering.

Äldre individer har en försenad clearance av morfinmetaboliter orsakad av reducerad renal clearance.

På grund av reducerad njurclearance (renal clearance) ackumuleras morfinmetaboliter hos patienter med njursvikt.

Clearance av morfin är reducerad hos patienter med cirros, levercancer och portal hypertension.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns tydliga positiva resultat rörande mutagenitet som tyder på att morfin har en klastogen effekt och att denna effekt även påverkar könsceller. Det kan inte uteslutas att dessa resultat även är relevanta för människor. Det har inte genomförts några långsiktiga djurstudier om den cancerogena potentialen hos morfin.

Djurstudier indikerar en potentiell negativ effekt på avkomman under dräktigheten (missbildningar i CNS, tillväxthämning, testisatrofi, förändringar i signalsubstanssystem och signalsubstansfunktion, beroende). Morfin påverkar dessutom fertiliteten hos manlig avkomma.

Djurstudier har vidare visat att morfin kan skada könsorgan eller gameter och den endokrinstörande effekten kan ha en negativ effekt på manlig och kvinnlig fertilitet. Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år. Använd omedelbart efter att ampullen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sendolor 1 mg/ml, injektionsvätska, lösning

10 ml (10 mg) i en ofärgad ampull (glas typ I), förpackad i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100

Sendolor 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning

1 ml (10 mg) i en ofärgad ampull (glas typ I), förpackad i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100

Sendolor 20 mg/ml, injektionsvätska, lösning

1 ml (20 mg) i en ofärgad ampull (glas typ I), förpackad i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100

5 ml (100 mg) i en ofärgad ampull (glas typ I), förpackad i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sendolor 1 mg/ml, injektionssväska, lösning: 35656

Sendolor 10 mg/ml, injektionssväska, lösning: 35657

Sendolor 20 mg/ml, injektionssväska, lösning: 35658

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för försäljningstillstånd: 29.03.2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.05.2019