



Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie

morfinehydrochloride trihydraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sendolor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sendolor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel bevat de werkzame stof morfine dat hoort bij een groep geneesmiddelen die sterke analgetica of 'pijnstillers' wordt genoemd. Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van hevige plotselinge pijn, kankerpijn en doorbraakpijn bij kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft veel slijm in uw luchtwegen.
- U heeft plotselinge leverziekte.
- U heeft last van kortademigheid (een onderdrukte ademhaling).
- U voelt zich opgewonden of onrustig wanneer u onder invloed bent van alcohol of slaapmiddelen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er bestaat een risico van gewenning en in veel gevallen afhankelijkheid (verslaving) van dit geneesmiddel. Ook kan er tolerantie (het lichaam wordt minder gevoelig voor de stof) ontstaan.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een van de volgende aandoeningen heeft:

- astma
- cyanose (blauwe verkleuring van de huid, lippen, tong en slijmvliezen door zuurstoftekort in het bloed)
- hoofdletsels
- lage bloeddruk met te weinig bloed in de bloedvaten (verlaagd bloedvolume)
- traag werkende schildklier
- gestoorde leverfunctie
- gestoorde nierfunctie
- darmziekten met ontsteking en verstoring van normale werking van het maag-darmkanaal
- ontsteking van de alvleesklier
- kramp in de spieren van de galweg (galwegspasme)
- kramp in de spieren van de urineweg (urinewegspasme)
- aanval van bewusteloosheid met abnormale, onvrijwillige samentrekkingen van spieren (convulsies)
- ontweningsverschijnselen

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen terwijl u dit middel gebruikt:

- verhoogde gevoeligheid voor pijn ondanks het feit dat u toenemende doses gebruikt (hyperalgesie). Uw arts zal bepalen of u een aangepaste dosis of een sterker analgeticum ("pijnstillert") nodig heeft (zie rubriek 2).
- zwakte, vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken of lage bloeddruk. Dit kan een verschijnsel zijn van de bijnieren die te weinig van het hormoon cortisol aanmaken> Mogelijk moet u een hormoonsupplement innemen.
- verminderd libido, erectiestoornis, uitblijven van de menstruatie. Dit kan het gevolg zijn van een verminderde productie van geslachtshormonen.
- als u ooit afhankelijk bent geweest van alcohol. Laat het ook weten als u het gevoel heeft dat u afhankelijk wordt van Sendolor terwijl u het gebruikt. Mogelijk denkt u de laatste tijd vaak aan het moment dat u de volgende dosis kan innemen, ook al heeft u deze niet nodig voor de pijn.
- ontweningsverschijnselen of afhankelijkheid. De meest voorkomende ontweningsverschijnselen worden genoemd in rubriek 3. Als deze optreden, kan uw arts het soort geneesmiddel of de tijd tussen de doses aanpassen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bij alle kinderen, met name bij pasgeborenen, bestaat een risico op ademhalingsproblemen met dit geneesmiddel.

Uw arts zal de morfine extra voorzichtig toedienen bij kinderen die jonger dan één jaar zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sendolor nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Gelijktijdig gebruik van Sendolor en kalmerende middelen (sedativa) zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sufheid, lage bloeddruk, ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie) en coma en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient gelijktijdig gebruik alleen te worden overwogen wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als uw arts Sendolor echter samen met sedatieve geneesmiddelen voorschrijft, dienen de dosis en de duur van de gelijktijdige behandeling door uw arts te worden beperkt. Vertel uw arts over alle sedatieve geneesmiddelen die u gebruikt en volg de dosisaanbeveling van uw arts nauwlettend op. Het kan zinvol zijn vrienden of familieleden erop te wijzen dat ze op de bovengenoemde verschijnselen en symptomen dienen te letten. Neem contact op met uw arts indien u dergelijke symptomen heeft.
- Rifampine (antibioticum) kan de verwijdering van Sendolor (morfine) uit het lichaam versnellen.
- Bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van bloedstolsels (bijv. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) kunnen een vertraagde en verminderde werking hebben bij gelijktijdig gebruik met morfine.
- Cimetidine verhoogt het pijnstillende effect van morfine met minimale kortademigheid.
- Nimodipine (een calciumkanaalblokker dat wordt toegepast om verschijnselen die ontstaan door bepaalde soorten hersenbloedingen te voorkomen of gunstig te beïnvloeden), versterkt de pijnstilling bij kankerpatiënten die regelmatige dosisverhogingen nodig hebben om de pijn onder controle te houden.
- MAO-remmers (gebruikt voor de behandeling van depressie) kunnen het effect van Sendolor (morfine) vergroten (kortademigheid en lage bloeddruk).
- Vergiftiging met serotonine (een stof die signalen in het lichaam doorgeeft) kan niet worden uitgesloten bij de combinatie van Sendolor (morfine) en MAO-remmers (gebruikt voor de behandeling van depressie).
- Gecombineerde morfinestimulanten/-onderdrukkers (buprenorfine, nalbufine, pentazocine [sterke (opioïde) pijnstillers]) verminderen het pijnstillende effect van Sendolor (morfine), wat het risico op ontweningsverschijnselen vergroot.

Waarop moet u letten met alcohol?

Dit middel kan verminderde werking van de ademhaling veroorzaken, wat erger kan worden in combinatie met alcohol. Vermijd alcohol (zelfs kleine hoeveelheden) gedurende behandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel kan mogelijk schade toebrengen aan de foetus en nadelige effecten hebben op de vruchtbaarheid. Daarom moeten mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen effectieve anticonceptiemaatregelen treffen. Als Sendolor wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, bestaat het risico dat de pasgeborene geneesmiddelontweningsverschijnselen heeft die door een arts moeten worden behandeld.

Dit middel wordt in de moedermelk uitgescheiden. Dit middel mag niet worden gebruikt terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hiermee dient rekening te worden gehouden in situaties waarin alertheid vereist is, bijvoorbeeld bij autorijden.

Sendolor bevat natrium .

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 295,4 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 100 ml. Dit komt overeen met 14,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 236,3 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 100 ml. Dit komt overeen met 11,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosering is individueel en wordt door uw arts bepaald. De dosering hangt af van uw leeftijd, gewicht, mate van pijn en eerdere medicatie en pijn. Als u een gevorderde leeftijd heeft of verminderde lever- of nierfunctie heeft, zal uw arts een lagere dosis voorschrijven.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Verschijnselen van overdosis zijn "speldenknop"-pupillen, verminderde werking van de ademhaling en lage bloeddruk. In ernstige gevallen kunnen circulatiestoornissen en coma optreden.

Personen die een overdosis hebben ingenomen kunnen longontsteking krijgen door het inademen van braaksel of vreemde stoffen; verschijnselen kunnen bestaan uit ademnood, hoest en koorts.

Personen die een overdosis hebben ingenomen kunnen ook last hebben van ademhalingsproblemen die leiden tot bewusteloosheid of zelfs de dood.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met Sendolor zonder overleg met uw arts. Wilt u met de behandeling met Sendolor stoppen? Vraag uw arts dan hoe u de dosis langzaam kunt verlagen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Ontweningsverschijnselen kunnen bestaan uit pijn, beven, diarree, maagpijn, misselijkheid, griepachtige verschijnselen, snelle hartslag en vergrote pupillen. Psychische verschijnselen zijn onder andere een intens gevoel van ontevredenheid, angst en prikkelbaarheid.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest ernstige bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn: vochtophoping in het weefsel en luchtruimte van de longen wat leidt tot verminderde werking van de ademhaling (longoedeem), huiduitslag (urticaria), beide soms optredend, ernstige allergische reactie (anafylactische reactie), niet-allergische overgevoeligheidsreactie (anafylactoïde reactie), voor beiden is het onbekend hoe vaak dit voor komt. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van deze bijwerkingen heeft.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- suf voelen.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verwarring
- slapeloosheid
- duizeligheid
- hoofdpijn
- slaperigheid
- sufheid, slaperigheid (sedatie)
- samentrekking van oogpupil
- anorexie
- zweten
- braken
- verstopping (obstipatie)
- misselijkheid
- huidontsteking door contact met irriterende stoffen of stoffen waarvoor iemand allergisch is (contactdermatitis)
- droge mond
- achterblijven van urine in de blaas doordat de blaas niet goed gelegeerd kan worden (urineretentie)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- allergische reactie
- onrustig gevoel (agitatie)
- extreem gevoel van vreugde (euforie)
- waarnemingen (zien, horen, ruiken, voelen) van dingen die er niet zijn (hallucinaties)
- stemmingswisselingen
- sombere of prikkelbare stemming, soms met angst of rusteloosheid (dysforie)
- aanvallen van bewusteloosheid met spiertrekkingen (convulsies)
- ongecontroleerd samentrekken van spieren (spasticiteit)
- afwijkende hartslag
- plotselinge roodheid van het gezicht
- kortademigheid
- jeuk
- pijn en irritatie op de toedieningsplaats

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- orthostatische hypertensie (hoge bloeddruk bij opstaan)

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- geneesmiddelafhankelijkheid
- verhoogde pijngevoeligheid
- trage hartslag
- snelle hartslag
- verandering in leverenzymen
- minder zin in seks (verminderd libido)
- verminderd seksueel vermogen
- ontweningsverschijnselen (geneesmiddelabstinetiesyndroom) of afhankelijkheid (zie voor de verschijnselen rubriek 3: Als u stopt met het gebruiken van dit middel).
- geneesmiddeltolerantie (toestand waarin het lichaam geneesmiddelen zo goed kan verdragen dat ze niet meer goed werken)
- toegenomen spierspanning (spierrigiditeit)
- een verhoogde gevoeligheid voor pijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na 'EXP'.

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De zak in de buitenzak bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is morfinehydrochloride. De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, zoutzuur, water voor injecties

Hoe ziet Sendolor eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De oplossing voor infusie is helder en (vrijwel) kleurloos.

De kleurloze zakken bevatten 100 ml oplossing. De zakken zijn omwikkeld door buitenzakken.

Tussen de zak en de omwikkeling bevindt zich een zuurstof absorberend sachet.

Eén buitendoos bevat 1 buitenzak.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Vergunninghouder:

Medcor Pharmaceuticals B.V.

Artemisweg 232

8239 DE Lelystad

Ompakker:

Medcor Specials B.V.

Artemisweg 105F

8239 DD, Lelystad

Fabrikant:

Eurocept International BV

Traggans 5

1244 RL Ankeveen

Nederland

In het register ingeschreven onder:

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie RVG 128151//118831

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie RVG 128152//118832

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in september 2022

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De aanbevolen dosis is

Volwassenen

Intraveneus (in de ader): 2,5 tot 15 mg toegediend in 4-5 minuten

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier): 5-20 mg, meestal 10 mg per keer, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen.

Epiduraal (buiten het hersenvlies en in het ruggenmerg): eerst 5 mg, indien nodig na een uur 1-2 mg, indien nodig herhaald, meestal tot in totaal 10 mg per dag.

Epidurale infusie: eerst 3,5 tot 7,5 mg per dag (= 24 uur), indien nodig verhoogd met 1-2 mg per dag.

Intrathecaal (in het hersenvlies): 0,2-1 mg per keer, bij voorkeur niet herhalen; met een geïmplanteed micro-infusiesysteem kan de dagelijkse dosering geleidelijk worden verhoogd tot 25 mg

(na 40 weken van continue behandeling).

Voldragen neonaten

Intraveneus (in de ader): alleen waar bijzonder snelle intreding van de werking is vereist: 0,025-0,05 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend (verdunding met isotoon natriumchlorideoplossing wordt aanbevolen).

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier): 0,025-0,05 mg/kg lichaamsgewicht, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Intraveneus (in de ader): alleen waar bijzonder snelle intreding van de werking is vereist

0,05-0,1 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend (verdunding met isotoon

natriumchlorideoplossing wordt aanbevolen).

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier): 0,05-0,2 mg/kg lichaamsgewicht, indien nodig,

maximaal elke 4 uur herhalen. Enkelvoudige doses mogen niet hoger dan 10 mg zijn.

Ouderen:

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier), *intraveneus* (in de ader): 2,5-10 mg per keer.

Over het algemeen dient voorzichtigheid te worden betracht bij de dosisselectie voor een oudere patiënt,

waarbij meestal wordt gestart aan het lagere uiteinde van het dosisbereik met geleidelijke titratie

tot het gewenste effect.

Voor premedicatie kan maximaal 10 mg worden gegeven via een subcutane (onder de huid)

of intramusculaire (in de spier) injectie 60 tot 90 minuten vóór een ingreep.

Voor continue intraveneuze toediening (in de ader) variëren de onderhoudsdoses doorgaans

van 0,8 tot 80 mg/uur.

Wijze van toediening

In geval van een slechte circulatie dient langzame intraveneuze toediening plaats te vinden,

omdat de werkzame stof subcutaan of intramusculair niet voldoende wordt geabsorbeerd.

De aanbevolen startdosering voor continue epidurale infusie bij opioïd-naïeve patiënten varieert van

3,5 tot 7,5 mg per dag; patiënten die enige mate van opioïdtolerantie hebben, kunnen 4,5 tot 10 mg

per dag krijgen. De dosisbehoeften kunnen tijdens de behandeling echter beduidend toenemen

en bij sommige patiënten kan wel 20 tot 30 mg per dag nodig zijn.

Patiëntgecontroleerde analgesie (PCA)**

PCA is bedoeld voor intermitterende of continue parenterale infusie van morfine met door de patiënt

gestuurde toediening van nooddoses op een “indien nodig”-basis, geprogrammeerd in een draagbare

pomp. Postoperatief kan de PCA-techniek bestaan uit intermitterende, door de patiënt gestuurde

noodbolussen en/of een basisinfusie plus door de patiënt gestuurde nooddoses. PCA wordt i.v.

of s.c. gegeven.

Een PCA-pomp voor chronische kankerpijn is geïndiceerd

1. indien orale toediening niet wenselijk is

2. indien de totale dosis orale morfine hoog is en

3. indien PCA nodig is om een betere therapietrouw te verkrijgen

4. indien PCA onmiddellijke verlichting van incidentpijn biedt

Voor patiënten met doorbraakpijn bij kanker ondanks geoptimaliseerd continu gebruik van opioïden,

wordt een i.v.-bolus van 20% van de totale dagelijks overeenkomende orale morfinedosering

van de achtergrond opioïdbehandeling aanbevolen.

Technisch dient de patiënt zichzelf een nooddosis toe door op een knop te drukken die een programma

activeert dat een gecomputeriseerde geneesmiddel-injector in werking stelt die op de infusiepomp is

aangesloten. De nooddosis is 25-50% van de continue dosis per uur, met een minimale PCA-bolus van

1 mg morfine. Er is een “lock-out”-interval (de tijd waarin geen geneesmiddel vrijkomt, ook niet als wordt

geprobeerd om het apparaat te activeren) ingeprogrammeerd, dat kan worden ingesteld op intervallen van

5 minuten tot intervallen van 1 uur of 2 uur voor incident- of doorbraakpijn. Patiënten en verantwoordelijke

familieleden of de hoofdzorgverlener dienen getraind te zijn in de bediening van de pomp, de vervanging

van batterijen en de interpretatie van pompalarmen. Een 24-uurs telefonische hulpdienst en een constant

ondersteuningssysteem voor de thuiszorg zijn essentieel voor PCA buiten het ziekenhuis.

**Lokale klinische richtlijnen kunnen afwijken van het bovenstaande.

Gestoorde nierfunctie

Morfine is een van de opioïden waarvan de dosering in sterke mate wordt beïnvloed door nierfalen.

Als gevolg van verminderde renale klaring kan accumulatie van de metabolieten leiden tot ernstige

bijwerkingen. Morfinedoses moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met verminderde nierfunctie

of nierfalen.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient een verdubbeling van het dosisinterval overwogen

te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer morfine wordt gegeven aan patiënten

met leverinsufficiëntie.

Overdosering

Behandeling van overdosering: Indien gerechtvaardigd maagspoeling, actieve kool, laxeermiddel wanneer

oraal ingenomen. Respiratoire depressie veroorzaakt door morfine-intoxicatie kan worden omgekeerd door

naloxon. Ondersteun de ademhaling indien nodig en controleer de vocht- en elektrolytenbalans.

Gevallen van onverenigbaarheid

Omdat er geen compatibiliteitstudies bestaan, mag dit medicinale product niet met andere

medicinale producten worden gemengd.



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie
Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 10 mg morfinehydrochloridetrihydraat.

1 zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 1.000 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 759 mg morfine.

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 20 mg morfinehydrochloridetrihydraat.

1 zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 2.000 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 1518,4 mg morfine.

Hulpstof met bekend effect: natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

De oplossing voor infusie is helder en (vrijwel) kleurloos. De pH is 3,0 - 4,5. De osmolaliteit is 270 – 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sendolor is geïndiceerd voor de behandeling van hevige acute pijn, kankerpijn en doorbraakpijn bij kanker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Intraveneus:	2,5 tot 15 mg toegediend in 4-5 minuten.*
Subcutaan, intramusculair:	5-20 mg, meestal 10 mg per keer, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen
Epiduraal:	eerst 5 mg, indien nodig na een uur 1-2 mg, indien nodig herhaald, meestal tot in totaal 10 mg per dag.
Epidurale infusie:	eerst 3,5 tot 7,5 mg per dag (= 24 uur), indien nodig verhoogd met 1-2 mg per dag.
Intrathecaal:	0,2-1 mg per keer, bij voorkeur niet herhalen; met een geïmplanteerd micro-infusiesysteem kan de dagelijkse dosering geleidelijk worden verhoogd tot 25 mg (na 40 weken continue behandeling).

Voldragen neonaten

Intraveneus:	alleen waar bijzonder snelle intreding van de werking is vereist: 0,025-0,05 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend (verdunding met isotoon natriumchloride-oplossing wordt aanbevolen)
Subcutaan, intramusculair:	0,025-0,05 mg/kg lichaamsgewicht, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Intraveneus:	alleen waar bijzonder snelle intreding van de werking is vereist: 0,05-0,1 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam (toegediend verdunding met isotoon natriumchloride-oplossing wordt aanbevolen).
Subcutaan, intramusculair:	0,05-0,2 mg/kg lichaamsgewicht, indien nodig, maximaal elke 4 uur herhalen. Enkelvoudige doses mogen niet hoger dan 10 mg zijn.

Ouderen:

Subcutaan, intramusculair, intraveneus: 2,5-10 mg per keer. Over het algemeen dient voorzichtigheid te worden betracht bij de dosisselectie voor een oudere patiënt, waarbij meestal wordt gestart aan het lagere uiteinde van het dosisbereik met geleidelijke titratie tot het gewenste effect.

*Toediening van hoge doses, zoals 10 mg tot 15 mg, aan therapie-naïeve patiënten dient zorgvuldig te worden overwogen.

In geval van een slechte circulatie dient langzame intraveneuze toediening plaats te vinden, omdat de werkzame stof subcutaan of intramusculair niet voldoende wordt geabsorbeerd.

Voor premedicatie kan maximaal 10 mg worden gegeven via een subcutane of intramusculaire injectie 60 tot 90 minuten vóór de ingreep.

Voor continue intraveneuze toediening variëren de onderhoudsdoses doorgaans van 0,8 tot 80 mg/uur, hoewel sommige patiënten veel hogere doses nodig hadden en kregen.

De aanbevolen startdosering voor continue epidurale infusie bij opioïd-naïeve patiënten varieert van 3,5 tot 7,5 mg per dag; patiënten die enige mate van opioïdtolerantie hebben, kunnen 4,5 tot 10 mg per dag krijgen. De dosisbehoeften kunnen tijdens de behandeling echter beduidend toenemen en bij sommige patiënten kan wel 20 tot 30 mg per dag nodig zijn.

Intrathecaal gebruik

De dosis morfine kan worden verlaagd wanneer deze intrathecaal wordt gecombineerd met bupivacaïne.

Patiëntgecontroleerde analgesie (PCA)**

PCA is bedoeld voor intermitterende of continue parenterale infusie van morfine met door de patiënt gestuurde toediening van nooddoses op een "indien nodig"-basis, geprogrammeerd in een draagbare pomp. Postoperatief kan de PCA-techniek bestaan uit intermitterende, door de patiënt gestuurde noodbolussen en/of een basisinfusie plus door de patiënt gestuurde nooddoses. PCA wordt i.v. of s.c. gegeven.

Een PCA-pomp voor chronische kankerpijn is geïndiceerd

- indien orale toediening niet wenselijk is
 - indien de totale dosis orale morfine hoog is en
 - indien PCA nodig is om een betere therapietrouw te verkrijgen
 - indien PCA onmiddellijke verlichting van incidentpijn biedt
- Voor patiënten met doorbraakpijn bij kanker ondanks geoptimaliseerd continu gebruik van opioïden, wordt een i.v.-bolus van 20% van de totale dagelijks overeenkomende orale morfinedosering van de achtergrond opioïd-behandeling aanbevolen.

Technisch dient de patiënt zichzelf een nooddosis toe door op een knop te drukken die een programma activeert dat een gecomputeriseerde geneesmiddel-injector in werking stelt die op de infusiepomp is aangesloten. De nooddosis is 25 - 50% van de

continue dosis per uur, met een minimale PCA-bolus van 1 mg morfine. Er is een "lock-out"-interval (de tijd waarin geen geneesmiddel vrijkomt, ook niet als wordt geprobeerd om het apparaat te activeren) ingeprogrammeerd, dat kan worden ingesteld op intervallen van 5 minuten tot intervallen van 1 uur of 2 uur voor incident- of doorbraakpijn. Patiënten en verantwoordelijke familieleden of de hoofdzorgverlener dienen getraind te zijn in de bediening van de pomp, de vervanging van batterijen en de interpretatie van pompalarmeren. Een 24-uurs telefonische hulpdienst en een constant ondersteuningssysteem voor de thuiszorg zijn essentieel voor PCA buiten het ziekenhuis.

**Lokale klinische richtlijnen kunnen afwijken van het bovenstaande.

Gestoorde nierfunctie

Morfine is een van de opioïden waarvan de dosering in sterke mate wordt beïnvloed door nierfalen. Als gevolg van verminderde renale klaring kan accumulatie van de metabolieten leiden tot ernstige bijwerkingen. Morfinedoses moeten voorzichtig worden getitreerd bij patiënten met verminderde nierfunctie of nierfalen.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient een verdubbeling van het dosisinterval overwogen te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer morfine wordt gegeven aan patiënten met leverinsufficiëntie.

Stopzetten van de behandeling

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Stagnatie van secretie, onderdrukte ademhaling, acute leveraandoening, agitatie gedurende het effect van alcohol of hypnotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslavend middel. Wees uiterst behoedzaam bij het voorschrijven van dit geneesmiddel. 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. De dosering dient misschien te worden verlaagd bij bronchiaal astma of in geval van overmatige aanwezigheid van bronchiale secretie, cyanose, hoofdletsel, hypotensie gepaard gaand met hypovolemie, hypothyroïdie, lever- en nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2), inflammatoire darmziekten en ileus, pancreatitis, spasme van de galweg of na een operatie aan de galwegen en na operatieve anastomoserende, spasme van de urineweg, coma, convulsieve aandoening, delirium tremens en bij de behandeling van oudere patiënten.

Morfine mag niet worden gebruikt bij idiopathische of psychopathologische pijn.

Zie voor de behandeling met MAO-remmers rubriek 4.5: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie. 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. 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.

Sendolor bevat natrium.

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 354,5 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 17,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 295,4 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 14,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor injectie bevat 236,3 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 11,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor injectie bevat 35,4 mg natrium per 10 ml, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Sendolor 10 mg/ml en 20 mg/ml, oplossing voor injectie bevatten minder dan 1 mmol natrium.

Pediatische patiënten

Onderdrukte ademhaling is een risico bij alle kinderen. Neonaten (en met name neonaten die spontaan ademhalen) kunnen verhoogde gevoeligheid hebben. Gebruik intraveneuze morfine met voorzichtigheid bij kinderen die jonger dan één jaar zijn.

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 vervangings therapie met glucocorticoiden nodig is. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk.

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.

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

Gelijktijdig gebruik van Sendolor 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 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).

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.

Orale P2Y12-trombocytengregatieremmerstherapie

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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gecombineerde gebruik van morfine en sedativa zoals anestetica, antihistaminica, anxiolytica, hypnotica, tricyclische antidepressiva en fenothiazine, zou het risico op sedatie en onderdrukte ademhaling kunnen vergroten.

Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, hypotensie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief dempend effect op het centrale zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

In een cross-overonderzoek met 10 gezonde proefpersonen verhoogde rifampicine 600 mg per dag gedurende 13 dagen de klaring van een enkelvoudige orale dosis morfine van 10 mg met 49%, en de analgetische effecten ervan werden geëlimineerd. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk en de klinische relevantie van deze interactie voor parenterale toediening van morfine is niet bekend.

Cimetidine verhoogt opioïde pijnstilling met verwaarloosbare ademhalingsonderdrukking.

Nimodipine, een calciumkanaalblokker, versterkt de pijnstilling bij kankerpatiënten die regelmatig dosisverhogingen van morfine nodig hebben om de pijn onder controle te houden.

MAO-remmers kunnen het effect van morfine (onderdrukte ademhaling en hypotensie) versterken. Serotoninesyndroom is gemeld bij gelijktijdig gebruik van pethidine en MAO-remmers, en kan dan ook niet worden uitgesloten bij de combinatie van morfine en MAO-remmers.

Kleine hoeveelheden alcohol kunnen het zwakke respiratoir-depressieve effect van morfine drastisch versterken. De combinatie moet dan ook worden vermeden.

Gecombineerde morfineagonisten/-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine) verminderen het analgetische effect door competitieve blokkering van receptoren, wat het risico op ontwenningverschijnselen vergroot.

Gabapentine kan het analgetische effect van morfine versterken.

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytengregatieremmerstherapie 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Morfine kan het optreden van chromosoomschade in kiemcellen (zie rubriek 5.3) bevorderen. Daarom dienen mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen effectieve anticonceptie maatregelen te treffen. Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bij mensen om een potentieel teratogeen risico te evalueren. Morfine passeert de placenta. Uit reproductiestudies met dieren is gebleken dat morfine foetale schade kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend gedurende de zwangerschap. Daarom mogen zwangere patiënten Sendolor uitsluitend krijgen wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Langdurig gebruik van morfine tijdens de zwangerschap kan resulteren in een neonatale staat van opioïdontwenning. Morfine kan de duur van de bevalling verlengen of verkorten. Morfine kan onderdrukte ademhaling veroorzaken bij de neonaat, als het tijdens de bevalling wordt toegediend. Zuigelingen van moeders die opioïde pijnstillers kregen tijdens de late zwangerschap of bevalling dienen te worden bewaakt op tekenen van onderdrukte ademhaling of onttrekkingssyndroom, en (indien nodig) behandeld met een specifieke opioïdenantagonist.

Pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap opioïde analgetica gebruikte, dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen van neonataal abstinentiesyndroom. De behandeling kan bestaan uit een opioïde middel en ondersteunende zorg.

Borstvoeding

Morfine wordt uitgescheiden in de moedermelk, waar het hogere concentraties bereikt dan in het plasma van de moeder. Omdat er klinisch relevante concentraties kunnen worden behaald in zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt borstvoeding niet geadviseerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens betreffende de effecten van fentanyl op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Morfine had nadelige effecten op de vruchtbaarheid van dieren (zie rubriek 5.3).

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

Sendolor heeft invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hiermee dient rekening te worden gehouden in situaties waarin alertheid vereist is, bijvoorbeeld bij autorijden.

4.8 Bijwerkingen

In gebruikelijke doses zijn de meest voorkomende bijwerkingen van opioïde pijnstillers misselijkheid, braken, constipatie, suf voelen en verwardheid. Bij langdurig gebruik ontstaat er meestal tolerantie voor deze bijwerkingen (behalve voor constipatie). Sedatie neemt normaal gesproken af na enkele dagen van toediening. Misselijkheid en braken nemen vaak af tijdens langdurig gebruik. Spasmen van de gal- en urinewegen kunnen optreden bij personen die daar gevoelig voor zijn. Het onderdrukkende effect op de ademhaling is dosisafhankelijk en zelden een klinisch probleem. Gewenning en tolerantie veroorzaken gewoonlijk geen problemen bij de behandeling van hevige kankerpijn. Constipatie kan worden behandeld met toepasselijke laxeermiddelen. De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

De volgende frequenties zijn de basis voor beoordeling van bijwerkingen:

Zeer vaak (≥1/10)

Vaak (≥1/100, <1/10)

Soms (≥1/1.000, <1/100)

Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)

Zeer zelden (<1/10.000)

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

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Immuun systeem-aandoeningen			Allergische reactie		Anafylactische reactie <p>Anafylactoïde reactie</p>
Psychische-stoornissen		Verwarring <p>Insomnia</p>	Agitatie <p>Euforie</p> <p>Hallucinaties</p> <p>Stemmingswisselingen</p> <p>Dysforie</p>		Geneesmiddel-afhankelijkheid
Zenuwstelsel aandoeningen	Suf voelen	Duizeligheid <p>Hoofdpijn</p> <p>Somnolentie</p> <p>Sedatie</p> <p>Hyperhidose</p>	Convulsies <p>Hypertonie</p>		Allodynie <p>Hyperaëgesie (zie rubriek 4.4)</p>
Oog-aandoeningen		Miose			
Hart-aandoeningen			Hart-kloppingen		Bradycardie <p>Tachycardie</p>
Bloedvat-aandoeningen			Plotselinge roodheid gezicht	Ortho-statische hypotensie	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Pulmonaal oedeem <p>Onderdrukte ademhaling</p>		
Maagdarm-stelsel-aandoeningen		Anorexie <p>Braken</p> <p>Constipatie</p> <p>Misselijkheid</p> <p>Droge mond</p>			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Contact-dermatitis	Urticaria <p>Jeuk</p>		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie			
Lever- en gal-aandoeningen					Veranderingen in leverenzymen
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen					Verminderd libido <p>Verminderde potentie</p>
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen			Pijn <p>Irritatie</p> <p>toedienings-plek</p>		Geneesmiddel-ontwennings-verschijnselen syndroom <p>Abstinentie-syndroom (onthoudings-syndroom)</p> <p>Geneesmiddel-tolerantie</p> <p>Spierrigiditeit</p>

Geneesmiddelfafhankelijkheid 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, rustelozebenenensyndroom, 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering: Tekenen van overdosering zijn "speldenknop"-pupillen, ademhalingsdepressie, aspiratiepneumonie en hypotensie. In ernstige gevallen kunnen circulatiestoornissen en coma optreden. De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen.

Behandeling van overdosering: Indien gerechtvaardigd maagspoeling, actieve kool, laxeermiddel wanneer oraal ingenomen. Respiratoire depressie veroorzaakt door morfine-intoxicatie kan worden omgekeerd door naloxon. Respiratoire behandeling wanneer geïndiceerd (met PEEP bij pulmonaal oedeem). Naloxon kan respiratoire behandeling bij ernstige intoxicatie niet vervangen. Intraveneus vocht (elektrolytenoplossing, glucose), bloedgaswaardencontrole, acidosecorrectie. Symptomatische therapie.

Toxiciteit: Een toxische dosis voor volwassenen (zonder intreding van tolerantie) ligt meestal in het bereik van 30 mg parenteraal. Scopolamine, hypnotica en alcohol versterken de toxische effecten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opiumalkaloïden, ATC-code: N02AA01

Morfine is een opioïde analgeticum met agonistische activiteit op met name mu-opioïdreceptoren en wellicht op kappa- en delta-receptoren. Het analgetische effect is gedeeltelijk toe te schrijven aan veranderde pijnperceptie en gedeeltelijk aan een verhoogde pijndrempel. Het werkt voornamelijk in op het CZS. Het kan ook inwerken op opioïdreceptoren van het gladde spierweefsel en op de uiteinden van sympathische en sensorische neuronen in het perifere zenuwstelsel.

Bijwerkingen als gevolg van interactie op het niveau van de opioïdreceptor zijn onderdrukte ademhaling, miose, verminderde gastro-intestinale motiliteit en euforie.

M6G is een hydrofiële metaboliet die 10-60 maal zo krachtig is als morfine. De verhouding M6G-morfine in bloed correleert significant met pijnverlichting.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane en intramusculaire toediening

Na subcutane of intramusculaire injectie wordt morfine snel in het bloed opgenomen. De piekplasmaconcentratie vindt plaats na ~15 min, en er kunnen plasmaspiegels worden bereikt die gelijk zijn aan de spiegels die werden behaald met de i.v.-route.

Epidurale en intrathecale toediening

Epidurale en intrathecale morfine wordt snel in de systemische circulatie opgenomen en er kunnen significante plasmaspiegels worden bereikt. Morfine geïnjecteerd in de epiduraalruimte wordt snel opgenomen in de systemische circulatie. De absorptie is zo snel dat de concentratie-tijdprofielen in plasma sterk lijken op de profielen die worden bereikt na intramusculaire of intraveneuze toediening.

De plasmaconcentratie van morfine piekt 5-10 min na spinale toediening.

Piekplasmaconcentraties van 5 tot 50 ng/ml worden bereikt binnen 10 tot 15 minuten na epidurale injectie van 2 tot 14 mg morfine. De maximale concentratie (C_{max}) na algemeen gebruikte therapeutische doses van 2 tot 5 mg heeft een waardebereik tussen 5 en 31 ng/ml.

Intrathecaal toegediende morfine verschijnt veel trager in de systemische circulatie dan epiduraal toegediende morfine: de C_{max} was net onder 2 ng/ml en 1 ng/ml, wanneer respectievelijk 0,5 mg en 0,25 mg intrathecale morfine werd gegeven. Er was een plateau in het plasmaconcentratieprofiel tussen 1 en 5 uur; de spiegels namen daarna af.

Concentraties cerebrospinale vloeistof

Om toegang te verkrijgen tot opioïdreceptoren in het ruggenmerg moet morfine verscheidene diffusiebarrières passeren, zoals het hersenvlies en neurale weefsels. Ondanks zeer snelle vasculaire opname en hydrofiële eigenschappen dringt morfine zodanig door tot het cerebrospinaal vocht dat de concentraties in lumbaal cerebrospinaal vocht de corresponderende plasmaconcentraties verreweg overstijgen.

Morfineconcentraties in cerebrospinaal vocht die 50 tot 250 maal hoger waren dan de corresponderende plasmaconcentraties zijn gemeld na doses van 2 tot 6 mg postoperatief. De morfinespiegels in cerebrospinaal vocht overstijgen de spiegels in plasma na slechts 15 minuten en blijven wel 20 uur boven 20 ng/ml na de injectie van 2 mg epidurale morfine. Piekconcentraties zijn later, vergeleken met die in plasmaspiegels, en treden 1 tot 4 uur na injectie op. Halfwaardetijden verschillen aanzienlijk tussen patiënten maar bevinden zich, gemiddeld, binnen hetzelfde bereik als de waarden die worden behaald na intraveneuze toediening.

Neonaten hebben een verminderde capaciteit om morfine te metaboliseren. Oudere kinderen zullen waarschijnlijk significant lagere morfine- en metabolietenconcentraties hebben dan volwassenen wanneer ze voor hun gewicht equivalente doses krijgen.

De stofwisseling van morfine zou verstoord kunnen zijn bij patiënten met ernstige chronische leverziekte, zowel kwaadaardig als goedaardig.

Distributie

Vrij morfine verlaat het bloed snel en wordt gedistribueerd door het hele lichaam, maar voornamelijk in de nieren, lever, longen en milt, met lagere concentraties in de hersenen en spieren. Ongeveer 35% bindt aan eiwit. Morfine passeert de bloed-hersenbarrière minder snel dan andere vetoplosbare opioïden zoals diamorfine, maar het is aangetroffen in cerebrospinale vloeistof, net als de zeer polaire metabolieten morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide van morfine.

De dispositie van morfine is dubbelexponentieel met een aanvankelijk snelle distributiefase. Het kennelijke distributievolume dat werd gemeld bij kankerpatiënten varieerde tussen 1,0 en 3,8 l/kg met een gemiddelde van 1,8 l/kg.

Bij oudere patiënten is het distributievolume kleiner, maar de tijd tot maximale concentraties is ongewijzigd.

Biotransformatie

De lever is de belangrijkste locatie waar glucuronidatie van morfine plaatsvindt. De nieren dragen in geringere mate bij (30%) aan glucuronidatie.

Het UDP-glucuronosyltransferase (UGT) iso-enzym UGT2B7, aangetroffen op chromosoom 4, is het belangrijkste morfinemetaboliserende enzym. Morfine wordt ook minder snel gemetaboliseerd door UGT1A8 en UGT2A1. Er worden drie belangrijke metabolieten geproduceerd: normorfine, morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G)

Eliminatie

De metabolieten worden voornamelijk geëlimineerd via de nieren. Na een parenterale dosis wordt ongeveer 90% uitgescheiden in 24 uur, met ongeveer 10% als vrij morfine, 65 tot 70% als geconjugeerd morfine, 1% als normorfine en 3% als normorfineglucuronide. Nierfalen vermindert de uitscheiding van glucuronide meer dan de uitscheiding van morfine. De eliminatiehalfwaardetijd van morfine is ca. 2 uur en is onafhankelijk van de toedieningsweg of formulering.

Oudere personen kunnen een vertraagde klaring van morfinemetabolieten hebben als gevolg van verminderde renale klaring.

Vanwege verminderde renale klaring kan accumulatie van morfinemetabolieten optreden bij patiënten met nierfalen.

Morfineklaring is verminderd bij patiënten met cirrose, leverkanker en portale hypertensie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn duidelijk positieve bevindingen beschikbaar met betrekking tot mutageniteit, wat indiceert dat morfine een clastogeen effect heeft en dat dit effect ook een invloed uitoefent op kiemcellen. Het kan niet worden uitgesloten dat deze bevindingen ook relevant zijn voor mensen. Langlopend onderzoek bij dieren naar het carcinogeen potentieel van morfine is niet uitgevoerd. Dieronderzoek duidt op potentiële schade aan het nageslacht tijdens de gehele duur van de zwangerschap (CZS-misvormingen, groeivertraging, testikelatrofie, veranderingen in neurotransmittersystemen en gedragspatronen, afhankelijkheid). Bovendien had morfine een effect op de vruchtbaarheid van mannelijk nageslacht.

Dieronderzoek heeft verder aangetoond dat morfine schade kan toebrengen aan geslachtsorganen of kiemcellen en door hormoonverstoring een nadelig uitwerking kan hebben op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur (voor pH-aanpassing), water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar. Na aanbreken van de buitenzak onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De zak in de buitenzak bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie

- 100 ml (1.000 mg) in een transparante zak (polypropyleen/polyolefine) met twee buisjes, één met draaisluiting en de andere met vrouwelijk Luer-lock met 2-wegkraan voor verbinding met de infuuslijn van een door de patiënt gestuurde anesthesiepomp of met een injectiepoort. Alle zakken zijn omwikkeld door buitenzakken bestaande uit meerlaagse gecoëxtrudeerde films gemaakt van PET (polyester) 12 µm / OPA (polyamide) 15 µm / aluminium 20 µm / PP 50 µm . Tussen de zak en de omwikkeling bevindt zich een zuurstof absorberend sachet. De buitenzak is verpakt in een doos van 1.

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie

- 100 ml (2.000 mg) in een transparante zak (polypropyleen/polyolefine) met twee buisjes, één met draaisluiting en de andere met vrouwelijk Luer-lock met 2-wegkraan voor verbinding met de infuuslijn van een door de patiënt gestuurde anesthesiepomp of met een injectiepoort. Alle zakken zijn omwikkeld door buitenzakken bestaande uit meerlaagse gecoëxtrudeerde films gemaakt van PET (polyester) 12 µm / OPA (polyamide) 15 µm / aluminium 20 µm / PP 50 µm . Tussen de zak en de omwikkeling bevindt zich een zuurstof absorberend sachet. De buitenzak is verpakt in een doos van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Medcor Pharmaceuticals B.V.

Artemisweg 232

8239 DE Lelystad

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

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 128151//118831

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 128152//118832

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2017

10.DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in september 2022