

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sendolor 1 mg/ml, oplossing voor infusie  
Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie  
Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Sendolor 1 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 1 mg morfinehydrochloridetrihydraat.  
1 zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 100 mg morfinehydrochloridetrihydraat overeenkomend met 75,92 mg morfine.

#### 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 intrede 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 intrede 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 startdoserings 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

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 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 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.

#### *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.

### **Doelen en stopzetting van de behandeling**

Voor aanvang van de behandeling met Sendolor dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met Sendolor hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

### **Behandelingsduur**

Sendolor mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

## **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 anastomoserig, 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 1 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 10 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 infusie 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 1 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.

#### Pediatrische patiënten

Onderdrukte ademhaling is een risico bij alle kinderen. Neonaten (en met name neonaten die spontaan ademen) kunnen verhoogde gevoeligheid hebben.

Gebruik intraveneuze morfine met voorzichtigheid bij kinderen die jonger dan één jaar zijn.

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSAS van opioïden is dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSAS vertonen de totale opioïdedosering te verlagen.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse reactions – SCAR's)

In verband met de behandeling met morfine is melding gemaakt van acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), een aandoening die levensbedreigend of fataal kan zijn. De meeste van deze reacties traden binnen de eerste tien dagen van de behandeling op. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van AGEP en te worden geadviseerd om bij het optreden dergelijke symptomen medische zorg in te roepen.

Doen zich tekenen en symptomen voor die duiden op deze huidreacties, dan dient het gebruik van morfine te worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

#### Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkelcelanemie (SCD)

Vanwege een mogelijk verband tussen ACS en morfinegebruik bij SCD-patiënten die tijdens een vaso-occlusieve crisis met morfine worden behandeld, is nauwlettende controle op symptomen van ACS gerechtvaardigd.

#### Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken waarvoor controle en vervangingstherapie met glucocorticoïden nodig is. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk.

#### Lever- en galaandoeningen

Morfine kan stoornissen en spasmen van de Oddi-sfincter veroorzaken, waardoor de intrabiliaire druk stijgt en het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt.

#### 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).

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

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

Herhaald gebruik van Sendolor kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder – OUD). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Sendolor kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder een stoornis in het gebruik van alcohol), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD. Symptomen kunnen tot een minimum worden beperkt door aanpassingen van de dosis of de doseringsvorm en een geleidelijke verlaging van de dosis morfine. Zie rubriek 4.8 voor afzonderlijke symptomen.

Voor aanvang van de behandeling met Sendolor alsook tijdens de behandeling zelf dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling dient de patiënt ook te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten dienen te worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts als deze tekenen zich voordoen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. voortijdige aanvraag van herhaalrecepten). Hiertoe behoort de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient de consultatie van een verslavingspecialist te worden overwogen.

#### Orale P2Y12-trombocytenuitremmertherapie

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 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).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, waaronder sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazinen, andere kalmerende middelen, spierverslappende middelen, antihypertensiva, gabapentine of pregabaline. Als deze geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met de gebruikelijke doses morfine kan er interactie optreden, met ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie of coma tot gevolg. Gabapentine kan het analgetische effect van morfine versterken.

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 ontweningsverschijnselen vergroot.

Een vertraagde en verminderde blootstelling aan orale P2Y12-trombocytenuitremmertherapie 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 anticonceptiemaatregelen 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 onttrekkingsyndroom, 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 laxeremiddelen. De meeste bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

De volgende frequenties zijn de basis voor beoordeling van bijwerkingen:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie		Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen		Verwarring Insomnia	Agitatie Euforie Hallucinaties Stemmingswisselingen Dysforie		Geneesmiddel-afhankelijkheid
Zenuwstelselaandoeningen	Suf voelen	Duizeligheid Hoofdpijn Somnolentie Sedatie Hyperhidrose	Convulsies Hypertonie		Allodynie Hyperalgesie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Miose			
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Bradycardie Tachycardie
Bloedvataandoeningen			Plotselinge roodheid gezicht	Orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Pulmonaal oedeem Onderdrukte ademhaling		Centraleslaap-apneusyndroom
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Anorexie Braken Constipatie Misselijkheid Droge mond			Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Contactdermatitis	Urticaria Jeuk		Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP)
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie			
Lever- en galaandoeningen					Veranderingen in Leverenzymen Spasme van de Oddi-sfincter
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Verminderd libido Verminderde potentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn Irritatie toedieningsplek		Geneesmiddel-ontwenningssyndroom Abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom) Geneesmiddeltolerantie Spierrigiditeit

#### Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Herhaald gebruik van opioïde analgetica kan zelfs bij therapeutische doses 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. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4). Fysiologische ontwenningssyndromen zijn onder andere: pijn, tremoren, rusteloze benensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelafhankelijkheid 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](http://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, laxemiddel 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 morfímetaboliserende enzym. Morfine wordt ook minder snel gemetaboliseerd door UGT1A8 en UGT2A1. Er worden drie belangrijke metabolieten geproduceerd: normorfine, morfíne-3-glucuronide (M3G) en morfíne-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 morfíne, 65 tot 70% als geconjugeerd morfíne, 1% als normorfíne en 3% als normorfíneglucuronide. Nierfalen vermindert de uitscheiding van glucuronide meer dan de uitscheiding van morfíne.

De eliminatiehalfwaardetijd van morfíne is ca. 2 uur en is onafhankelijk van de toedieningsweg of formulering.

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

Vanwege verminderde renale klaring kan accumulatie van morfinemetaboliëten 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 1 mg/ml, oplossing voor infusie

- 100 ml (100 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, 5, 10.

#### 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, 5, 10.

#### 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, 5, 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **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**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederland

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

Sendolor 1 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 118830  
Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 118831  
Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie: RVG 118832

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2017  
Datum van laatste verlenging: 20 april 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 18 januari 2024