

31. oktober 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Sendolor, infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30181

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Sendolor

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg morfinhydrochloridtrihydrat.

1 pose med 100 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 100 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 75,92 mg morfin.

10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg morfinhydrochloridtrihydrat.

1 pose med 100 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 1000 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 759 mg morfin.

20 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 20 mg morfinhydrochloridtrihydrat.

1 pose med 100 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 2.000 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 1.518,4 mg morfin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Infusionsvæske, opløsning

Klar og (næsten) farveløs opløsning.
pH-værdien er 3,0-4,5.

Osmolaliteten er 270-330 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sendolor er indiceret til behandling af svære, akutte smerter, cancersmerter og gennembrudssmerter ved cancer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

Intravenøst:	2,5 til 15 mg administreret over 4-5 minutter.*
Subkutant, intramuskulært:	5-20 mg, sædvanligvis 10 mg pr. time, om nødvendigt op til hver 4. time.
Epiduralt:	Initialt 5 mg, om nødvendigt 1-2 mg efter 1 time, om nødvendigt gentaget op til totalt 10 mg pr. dag.
Epidural infusion:	Initialt 3,5 til 7,5 mg pr. dag (= 24 timer), om nødvendigt øget med 1-2 mg pr. dag.
Intratekalt:	0,2-1 mg én gang, helst uden gentagelse, med implanteret mikroinfusionssystem. Den daglige dosis kan gradvist øges til 25 mg (efter 40 ugers kontinuerlig behandling).

Nyfødte

Intravenøst:	Kun hvis der er særligt behov for hurtigt indtrædende virkning: 0,025-0,05 mg/kg legemsvægt, administreret meget langsomt (det anbefales at fortynde med isotonisk natriumchloridopløsning).
Subkutant, intramuskulært:	0,05-0,2 mg/kg legemsvægt, om nødvendigt op til hver 4. time. En enkelt dosis må ikke overstige 10 mg.

Børn og unge

Intravenøst:	Kun hvis der er særligt behov for hurtigt indtrædende virkning: 0,05-0,1 mg/kg legemsvægt, administreret meget langsomt (det anbefales at fortynde med isotonisk natriumchloridopløsning).
Subkutant, intramuskulært:	0,05-0,2 mg/kg legemsvægt, om nødvendigt op til hver 4. time. En enkelt dosis må ikke overstige 10 mg.

Ældre

Subkutant, intramuskulært, intravenøst: 2,5-10 mg ad gangen.
Generelt bør dosis vælges med forsigtighed til en ældre patient. Sædvanligvis startes der i laveste ende af doseringsintervallet med trinvis optitrering, indtil den ønskede virkning opnås.

* Der bør gøres nøje overvejelser ved administration af høje doser, f.eks. 10 mg til 15 mg, til behandlingsnaive patienter.

I tilfælde af dårligt kredsløb skal der anvendes langsom, intravenøs administration, eftersom det aktive stof ikke absorberes tilstrækkeligt ved subkutan eller intramuskulær administration.

Der kan gives præmedicinering op til 10 mg som subkutan eller intramuskulær injektion 60 til 90 minutter inden operation.

Ved kontinuerlig intravenøs administration varierer vedligeholdelsesdoser generelt fra 0,8 til 80 mg/time, selvom nogle patienter har haft behov for og fået meget højere doser.

Den anbefalede initialdosis ved kontinuerlig epidural infusion hos opioidnaive patienter varierer fra 3,5 til 7,5 mg daglig. Patienter med en vis grad af opioid tolerance kan gives 4,5 til 10 mg daglig. Doseringsbehovet kan imidlertid øges signifikant under behandlingen, og nogle patienter kan have behov for op til 20 til 30 mg daglig.

Intratekal anvendelse

Morfindosis kan reduceres, hvis den kombineres intratekalt med bupivacain.

Patientkontrolleret analgesi (PCA)**

PCA anvendes til at udligne intermitterende eller kontinuerlig parenteral infusion af morfin med patientkontrolleret administration af akutte doser efter behov, hvilket programmeres ind i en bærbar pumpe. Postoperativt kan PCA-teknikken involvere intermitterende patientstyret akut bolus og/eller en baselineinfusion plus patientstyret akut dosering. PCA gives intravenøst eller subkutant.

Et PCA-redskab til behandling af kroniske cancersmerter er indiceret, hvis

1. oral administration frarådes,
2. den totale dosis oral morfin er stor, og
3. PCA er nødvendigt for at opnå bedre compliance,
4. PCA giver øjeblikkelig lindring af nyopståede smerter.

Til patienter med gennembrudssmerter ved cancer på trods af optimeret, konstant brug af opioider, anbefales en i.v.-bolus på 20 % af den totale, tilsvarende daglige, orale morfindosis af baggrundsbehandlingen med opioider.

Teknisk set administrerer patienten selv en akut dosis ved at trykke på en knap, der aktiverer et program, som styrer en computerstyret injektionssprøjte, der er tilsluttet infusionspumpen. Den akutte dosis er 25-50 % af den kontinuerlige timedosis med minimum en PCA-bolus på 1 mg morfin. Der er indprogrammeret en spærreperiode (et tidspunkt, hvor der ikke tilføres lægemiddel, selvom maskinen forsøges aktiveret), som kan indstilles til intervaller fra 5 minutter til hver time eller hver 2. time ved nyopståede smerter eller gennembrudssmerter. Patienter og ansvarlige familiemedlemmer eller den primære omsorgsperson skal oplæres i brug af pumpen, udskiftning af batterier og forståelse af pumpens alarmer. Det er vigtigt med en døgnåben telefonlinje og et døgnåbent hjemmeplejesystem ved ambulant PCA.

** Lokale, kliniske retningslinjer kan afvige fra ovenstående.

Nedsat nyrefunktion

Morfin er et af de opioider, hvor dosering i vid udstrækning påvirkes af nyresvigt. Som resultat af nedsat renal clearance kan akkumulation af metabolitterne medføre alvorlige bivirkninger. Morfindoser skal titreres omhyggeligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller nyresvigt.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør det overvejes at fordoble dosisintervallet. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når der gives morfin til patienter med nedsat leverfunktion.

Seponering af behandling

Der kan udløses abstinenssyndrom ved pludselig seponering af opioider. Dosis bør derfor nedsættes gradvist før seponering.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Stagneret sekretion, respirationsdepression, akut leversygdom, uro under påvirkning af alkohol eller hypnotika.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vanedannende stof.

Udvis ekstrem forsigtighed ved ordinerings af dette lægemiddel.

Dosis skal eventuelt reduceres ved bronkial astma eller i tilfælde af kraftig bronkial sekretion, cyanose, hovedtraume, hypotension i forbindelse med hypovolæmi, hypothyroidisme, nedsat lever- og nyrefunktion (se også pkt. 4.2), inflammatorisk tarmsygdom og ileus, pancreatitis, kramper i galdekanalerne eller efter operation i galdekanalerne og efter kirurgisk anastomose, kramper i urinvejene, koma, konvulsive sygdomme, delirium tremens og ved behandling af ældre patienter.

Morfin må ikke bruges ved idiopatiske eller psykopatologiske smertetilstande.

Ved behandling med MAO-hæmmere henvises til pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion.

Især ved høje doser kan der forekomme hyperalgesi, som ikke responderer på yderligere dosisforøgelse af morfin. Dosisreduktion af morfin eller skift af opioid kan være påkrævet.

Morfin har et misbrugspotentiale svarende til andre stærke opioidagonister og bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

Plasmakonzentrationen af morfin kan nedsættes af rifampicin. Under og efter behandling med rifampicin bør den analgetiske virkning af morfin overvåges og dosis af morfin justeres.

Sendolor indeholder natrium

Sendolor 1 mg/ml, infusionsvæske, opløsning indeholder 354,5 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 17,7% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sendolor 10 mg/ml, infusionsvæske, opløsning indeholder 295,4 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 14,8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sendolor 20 mg/ml, infusionsvæske, opløsning indeholder 236,3 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 11,8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

Respirationsdepression er en risiko hos alle børn. Nyfødte (og især nyfødte med spontan vejrtrækning) kan have øget tilbøjelighed.

Anvend intravenøst morfin med udvisning af særlig forsigtighed til børn under 1 år.

Akut thoraxsyndrom hos patienter med seglcelleanæmi

På grund af en mulig sammenhæng mellem akut thoraxsyndrom og anvendelse af morfin hos patienter med seglcelleanæmi, der er behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, kræves der tæt overvågning for symptomer på akut thoraxsyndrom.

Adrenal insufficiens

Opioidanalgetika kan forårsage reversibel adrenal insufficiens, der kræver overvågning og substitutionsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på adrenal insufficiens kan f.eks. omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.

Fald i kønshormoner og stigning i prolaktin

Langvarig brug af opioidanalgetika kan være forbundet med fald i kønshormoner og stigning i prolaktin. Symptomerne omfatter nedsat libido, impotens eller amenorré.

Risiko ved samtidig brug af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig brug af Sendolor og sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og mors. På grund af disse risici bør samtidig behandling med sådanne sedativa forbeholdes patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttet at ordinere Sendolor samtidig med sedativa, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienterne bør overvåges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres omsorgsgivere om at være opmærksomme på sådanne symptomer (se pkt. 4.5).

Afhængighed og abstinenssyndrom

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Risikoen stiger med behandlingens varighed og med dosis. Symptomerne kan minimeres ved tilpasning af dosis eller lægemiddelform og gradvis seponering af morfin. Vedrørende de enkelte symptomer, se pkt. 4.8.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombineret brug af morfin og beroligende midler såsom anæstetika, antihistaminer, angstdæmpende midler, hypnotika, tricykliske antidepressiva og phenothiazin kan øge risikoen for sedation og respirationsdepression.

Anvendelse af opioider sammen med sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, hypotension, respirationsdepression, koma og mors som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

I et crossover-studie med 10 raske forsøgspersoner, der fik rifampicin 600 mg daglig i 13 dage, øgedes clearance af en enkelt oral dosis på 10 mg morfin med 49 %, og dens analgetiske virkning blev ophævet. Denne virkningsmekanisme er ikke klar, og den kliniske relevans af virkningen ved parenterale præsentationer af morfin er ukendt.

Cimetidin øger opioid analgesi med ubetydelig risiko for respirationsdepression.

Nimodipin, en calciumkanalblokker, fremmer analgesi hos cancerpatienter, der har brug for regelmæssig, trinvis dosisøgning af morfin for at kontrollere smerter.

MAO-hæmmere kan forstærke morfins virkning (respirationsdepression og hypotension). Der er indberettet serotonergt syndrom ved samtidig brug af pethidin og MAO-hæmmere, og dette kan derfor ikke udelukkes ved kombinationen af morfin og MAO-hæmmere.

Små mængder alkohol kan i dramatisk omfang forstærke morfins svagt respirationsdeprimerende virkning. Kombinationen skal derfor undgås.

Kombinerede morfin-agonister/-antagonister (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) reducerer den analgetiske virkning ved kompetitiv blokering af receptorerne, hvilket derved øger risikoen for abstinenssymptomer.

Gabapentin kan fremme morfins analgetiske virkning.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om fentanyls virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

Morfin havde negative virkninger på fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder

Morfin har potentiale for at fremme forekomst af kromosomskader i kimceller (se pkt. 5.3). Derfor skal mænd og kvinder i den forplantningsdygtige eller fødedygtige alder bruge effektiv prævention.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra mennesker til at evaluere den potentielle teratogene risiko. Morfin passerer placenta. Reproduktionsforsøg med dyr har påvist, at morfin kan forårsage fosterskade, hvis det administreres gennem hele drægtighedsperioden. Af denne årsag bør gravide patienter kun få Sendolor, hvis fordelene klart opvejer de potentielle risici for fosteret. Nyfødte, hvis mødre har fået opioidanalgetika under graviditeten, bør overvåges for tegn på neonatal abstinenssyndrom. Behandlingen kan bestå i et opioid og støttende pleje.

Langvarig brug af morfin under graviditet kan resultere i opioide abstinenssymptomer hos nyfødte. Morfin kan forlænge eller forkorte fødselens varighed. Morfin kan medføre respirationsdepression hos den nyfødte, hvis det administreres under fødslen. Spædbørn af mødre, der får opioide analgetika under den sene periode af graviditeten eller under fødslen, skal overvåges for tegn på respirationsdepression eller abstinenssyndrom og (om nødvendigt) behandles med en specifik opioid antagonist.

Amning

Morfin udskilles i modermælk, hvor det når højere koncentrationer end i det maternelle plasma. Eftersom klinisk relevante koncentrationer kan nås hos ammede spædbørn, frarådes amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Morfin påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette bør tages i betragtning, når der er behov for at være opmærksom, f.eks. når man fører motorkøretøj.

4.8 Bivirkninger

Ved de sædvanlige doser er de mest almindelige bivirkninger af opioide analgetika kvalme, opkastning, obstipation, sløvhed og forvirring. Der udvikles generelt tolerance over for disse (undtagen obstipation) ved langvarig brug. Sedation aftager normalt efter et par dages administration. Kvalme og opkastning aftager ofte ved langvarig brug. Kramper i galdegangene eller urinvejene kan forekomme hos disponerede individer. Den respirationsdeprimerende virkning er dosisafhængig og er sjældent et klinisk problem. Tilvænning og tolerance forårsager sædvanligvis ikke problemer ved behandling af kraftige cancersmerter. Obstipation kan behandles med passende afføringsmidler. De fleste bivirkninger dosisafhængige.

Følgende hyppigheder danner grundlaget for vurdering af bivirkninger

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			Allergisk reaktion		Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Insomni	Agitation Eufori Hallucinationer Humørændringer Dysfori		Lægemiddelfølsomhed
Nervesystemet	Sløvhed	Svimmelhed Hovedpine Somnolens Sedation Hyperhidrose	Konvulsioner Hypertoni		Allodynie Hyperalgesi (se pkt. 4.4)
Øjne		Miose			
Hjerte			Palpitationer		Bradykardi Takykardi
Vaskulære sygdomme			Ansigtssrøden	Ortostatisk hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeødem Respirationsdepression		
Mave-tarm-kanalen		Anoreksi Mundtørhed Opkastning Obstipation Kvalme			
Hud og subkutane væv		Kontaktdermatitis	Urticaria Pruritus		
Nyrer og urinveje		Urinretention			
Lever og galdeveje					Ændringer i leverenzzymer
Det reproduktive system og mammae					Nedsat libido Nedsat potens

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Smerter Irritation på administrationsstedet		Abstinenssyndrom Lægemedeltilvænning Muskelstivhed
---	--	--	--	--	--

Afhængighed og abstinenssyndrom

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Et abstinenssyndrom kan udløses, når administrationen af opioid pludseligt seponeres eller der gives opioidantagonister, eller kan undertiden forekomme mellem doserne. Vedrørende behandling henvises til pkt. 4.4.

Fysiologiske abstinenssymptomer omfatter: kropssmerter, tremor, restless legs syndrom, diarré, abdominal kolik, kvalme, influenzalignende symptomer, takykardi og mydriasis. Psykiske symptomer omfatter dysfori, angst og irritabilitet. Ved lægemiddelaafhængighed ses ofte "stoftrang".

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn på overdosering inkluderer knappenålpupiller, respirationsdepression, aspiratiepneumoni og hypotension. Kredsløbssygdomme og koma kan forekomme i svære tilfælde. Mors kan forårsages af respirationssvigt.

Behandling

Hvis det er berettiget, kan der foretages ventrikelskylning, gives kul, orale afføringsmidler. Respirationsdepression ved morfinforgiftning kan reverseres med naxolon. Respirationsbehandling på indikation (med PEEP ved lungeødem). Naxolon kan ikke erstatte respirationsbehandling ved alvorlig forgiftning. Intravenøse væsker (elektrolytter, glucose), kontrol af blodgas, korrektion af acidose. Symptomatisk behandling.

Toksicitet

En toksisk dosis hos voksne (ingen påbegyndt tilvænning) er sædvanligvis omkring 30 mg parenteralt. Scopolamin, hypnotika og alkohol forstærker den toksiske virkning.

4.10 Udlevering

A§4 (kopieringspligtigt)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 02 AA 01. Naturlige opiumalkaloider.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Morfin er et opioidt analgetika med agonistaktivitet hovedsageligt ved μ -opioide receptorer og eventuelt ved κ - og δ -receptorer. Den analgetiske virkning skyldes delvist en ændret smerteopfattelse og delvist en øget smertetærskel. Det virker hovedsageligt på CNS. Det kan også virke på opioide receptorer i den glatte muskulatur og ved de sympatiske og sensoriske perifere neuroners terminaler.

Bivirkninger, der skyldes interaktion på det opioide receptorniveau, er respirationsdepression, miose, reduceret gastrointestinal motilitet og eufori.

M6G er en hydrofil metabolit, der er 10-60 gange så kraftig som morfin. Forholdet mellem M6G og morfin i blodet korrelerer signifikant med smertelindring.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Subkutan og intramuskulær administration

Morfin absorberes nemt i blodet efter subkutan eller intramuskulær injektion. Den maksimale plasmakoncentration sker efter ~15 min., og der kan opnås lignende plasmaniveauer som ved i.v. administration.

Epidural og intratekal administration

Epidural og intratekal morfin absorberes hurtigt i det systemiske kredsløb, og der kan opnås signifikante plasmaniveauer. Morfin, der injiceres i epiduralrummet, absorberes hurtigt i det generelle kredsløb. Absorptionen sker så hurtigt, at plasmakoncentration/tid-profilen minder meget om den, der opnås efter intramuskulær eller intravenøs administration. Plasmakoncentrationen af morfin topper 5-10 min. efter spinal administration.

Maksimale plasmakoncentrationer på 5 til 50 ng/ml opnås inden for 10 til 15 minutter efter epidural injektion af 2 til 14 mg morfin. Det maksimale koncentrationsinterval (C_{maks}) efter almindeligt anvendte terapeutiske doser på 2 til 5 mg er fra 5 til 31 ng/ml.

Intratekalt administreret morfin fremkommer meget langsommere i det generelle kredsløb end epiduralt administrerede doser morfin: C_{maks} var lige under 2 ng/ml og 1 ng/ml, når der blev givet hhv. 0,5 mg og 0,25 mg intratekal morfin. Plasmakoncentrationsprofilen nåede et plateau efter 1 til 5 timer. Derefter aftog niveauerne.

Koncentrationer i cerebrospinalvæsken

Morfin skal krydse adskillige diffusionsbarrierer, f.eks. meninges og nervevæv, for at få adgang til spinale opioide receptorer. På trods af meget hurtigt vaskulært optag og hydrofile egenskaber penetrerer morfin CSV i et sådant omfang, at koncentrationen i den lumbale CSV langt overstiger den tilsvarende plasmakoncentration.

Der er indberettet CSV-koncentrationer af morfin, der er 50 til 250 gange højere end de tilsvarende plasmakoncentrationer efter postoperative doser på 2 til 6 mg. CSV-niveauerne af morfin overstiger niveauerne i plasma efter kun 15 minutter og forbliver over 20 ng/ml i

op til 20 timer efter injektion af 2 mg epiduralt morfin. De maksimale koncentrationer er forsinkede i sammenligning med plasmakoncentrationerne og forekommer 1 til 4 timer efter injektion. Halveringstiden varierer betydeligt hos de enkelte patienter, men er gennemsnitligt i samme område som de værdier, der opnås efter intravenøs administration.

Nyfødte har nedsat evne til at metabolisere morfin. Ældre børn har sandsynligvis lavere morfin- og metabolitkoncentrationer i plasma end voksne, når det gives ved tilsvarende vægtberegnete doser.

Metabolismen af morfin kan være nedsat hos patienter med svær, kronisk leversygdom, både malign og nonmalign.

Fordeling

Frit morfin forlader hurtigt blodet og fordeles i hele kroppen, men hovedsageligt i nyrerne, leveren, lungerne og milten, med lavere koncentrationer i hjernen og musklerne. Ca. 35 % er proteinbundet. Morfin passerer blod-hjerne-barrieren mindre nemt end mere fedtopløselige opioider som diamorfin, men det er detekteret i cerebrospinalvæsken (CSV) og har dets højt polare metabolitter morphin-3-glucuronid og morphin-6-glucuronid. Dets disposition er biekspontielt med en initial, hurtig fordelingsfase. Den tilsyneladende fordelingsvolumen, der rapporteres hos cancerpatienter, varierer mellem 1,0 og 3,8 l/kg med et gennemsnit på 1,8 l/kg.

Hos ældre patienter er fordelingsvolumen mindre, men tid til maksimale koncentrationer er uændret.

Biotransformation

Leveren er det primære sted for glukuronidering af morfin. Nyrerne bidrager i mindre grad (30 %) til glukuronideringen.

UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) isoenzym UGT2B7, som findes på kromosom 4, er det vigtigste morfinmetaboliserende enzym. Morfin metaboliseres også ved lavere hastighed af UGT1A8 og UGT2A1. De tre største metabolitter, der produceres, er: normorfin, morphin-3-glucuronid (M3G) og morphin-6-glucuronid (M6G).

Elimination

Metabolitterne elimineres primært af nyrerne. Efter en parenteral dosis udskilles ca. 90 % på 24 timer, ca. 10 % som frit morfin, 65 til 70 % som konjugeret morfin, 1 % som normorfin og 3 % som normorfin-glucuronid. Nyresvigt hæmmer udskillelse af glucuronid i højere grad end udskillelse af morfin.

Morfins eliminationshalveringstid er ca. 2 timer og afhænger af administrationsmetode eller formulering.

Der er forsinket clearance af morfins metabolitter hos ældre personer, hvilket skyldes reduceret renal clearance.

På grund af den nedsatte renale clearance akkumuleres morfin-metabolitter hos patienter med nyresvigt.

Morfin-clearance er nedsat hos patienter med cirrose, levercancer og portal hypertension.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er klare, positive fund vedrørende mutagenicitet, der tyder på, at morfin har en klastogen virkning og også udviser denne virkning i kimceller. Det kan ikke udelukkes, at

disse fund også er relevante for mennesker. Der er ikke udført langvarige dyreforsøg, som evaluerer det karcinogene potentiale.

Dyreforsøg tyder på potentiel hæmning hos afkom gennem hele svangerskabet (CNS-misdannelser, væksthæmning, atrofi af testikler, ændringer i neurotransmittersystemer og -praksis, afhængighed). Derudover havde morfin en virkning på fertiliteten hos afkom af hankøn.

Dyreforsøg har endvidere påvist, at morfin kan skade kønsorganer eller gameter, og at det ved endokrine forstyrrelser kan have en negativ virkning på fertiliteten hos hanner og hunner. Hos hanrotter er beskrevet nedsat fertilitet og kromosomskader i gameter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid

Saltsyre (*til justering af pH-værdien*)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Anvendes umiddelbart efter åbning af yderposen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar posen i yderposen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

1 mg/ml infusionsvæske, opløsning

100 ml (100 mg) i en gennemsigtig pose (polypropylen/polyolefin) med to slanger, den ene med twist-off og den anden enten med en luer-hunlås med tovejsventil, der skal forbindes med infusionsslangen på en patientkontrolanæstesipumpe eller med en injektionsport.

Alle poser er indpakket i en yderpose, der består af flere lag co-ekstruderet film fremstillet af PET (polyester) 12 µm/OPA (polyamid) 15 µm/aluminium 20 µm/PP 50 µm. Mellem posen og indpakningen er der et iltabsorberende brev. Yderposen er pakket i karton.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 stk.

10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

100 ml (1000 mg) i en gennemsigtig pose (polypropylen/polyolefin) med to slanger, den ene med twist-off og den anden enten med en luer-hunlås med tovejsventil, der skal forbindes med infusionsslangen på en patientkontrolanæstesipumpe eller med en injektionsport. Alle poser er indpakket i en yderpose, der består af flere lag co-ekstruderet film fremstillet af PET (polyester) 12 µm/OPA (polyamid) 15 µm/aluminium 20 µm/PP 50 µm. Mellem posen og indpakningen er der et iltabsorberende brev. Yderposen er pakket i karton.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 stk.

20 mg/ml infusionsvæske, opløsning

100 ml (2000 mg) i en gennemsigtig pose (polypropylen/polyolefin) med to slanger, den ene med twist-off og den anden enten med en luer-hunlås med tovejsventil, der skal forbindes med infusionsslangen på en patientkontrolanæstesipumpe eller med en injektionsport. Alle poser er indpakket i en yderpose, der består af flere lag co-ekstruderet film fremstillet af PET (polyester) 12 µm/OPA (polyamid) 15 µm/aluminium 20 µm/PP 50 µm. Mellem posen og indpakningen er der et iltabsorberende brev. Yderposen er pakket i karton.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

Repræsentant

FrostPharma AB
Berga Backe 2
18253 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/ml: 57356
10 mg/ml: 57357
20 mg/ml: 57358

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. juni 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. oktober 2019

31. oktober 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Sendolor, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30181

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Sendolor

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg morfinhydrochloridtrihydrat.

1 ampul med 10 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 7,59 mg morfin.

10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg morfinhydrochloridtrihydrat.

1 ampul med 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 10 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 7,59 mg morfin.

20 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 20 mg morfinhydrochloridtrihydrat.

1 ampul med 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 20 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 15,18 mg morfin.

1 ampul med 5 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 100 mg morfinhydrochloridtrihydrat svarende til 75,92 mg morfin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

Klar og (næsten) farveløs opløsning.
pH-værdien er 3,0-4,5.
Osmolaliteten er 270-330 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sendolor er indiceret til behandling af svære, akutte smerter, cancersmerter og gennembrudssmerter ved cancer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

Intravenøst:	2,5 til 15 mg administreret over 4-5 minutter.*
Subkutan, intramuskulært:	5-20 mg, sædvanligvis 10 mg pr. time, om nødvendigt op til hver 4. time.
Epiduralt:	Initialt 5 mg, om nødvendigt 1-2 mg efter 1 time, om nødvendigt gentaget op til totalt 10 mg pr. dag.
Epidural infusion:	Initialt 3,5 til 7,5 mg pr. dag (= 24 timer), om nødvendigt øget med 1-2 mg pr. dag.
Intratekalt:	0,2-1 mg én gang, helst uden gentagelse, med implanteret mikroinfusionssystem. Den daglige dosis kan gradvist øges til 25 mg (efter 40 ugers kontinuerlig behandling).

Nyfødte

Intravenøst:	Kun hvis der er særligt behov for hurtigt indtrædende virkning: 0,025-0,05 mg/kg legemsvægt, administreret meget langsomt (det anbefales at fortynde med isotonisk natriumchloridopløsning).
Subkutan, intramuskulært:	0,05-0,2 mg/kg legemsvægt, om nødvendigt op til hver 4. time. En enkelt dosis må ikke overstige 10 mg.

Børn og unge

Intravenøst:	Kun hvis der er særligt behov for hurtigt indtrædende virkning: 0,05-0,1 mg/kg legemsvægt, administreret meget langsomt (det anbefales at fortynde med isotonisk natriumchloridopløsning).
Subkutan, intramuskulært:	0,05-0,2 mg/kg legemsvægt, om nødvendigt op til hver 4. time. En enkelt dosis må ikke overstige 10 mg.

Ældre

Subkutan, intramuskulært, intravenøst: 2,5-10 mg ad gangen.
Generelt bør dosis vælges med forsigtighed til en ældre patient. Sædvanligvis startes der i laveste ende af doseringsintervallet med trinvis optitrering, indtil den ønskede virkning opnås.

* Der bør gøres nøje overvejelser ved administration af høje doser, f.eks. 10 mg til 15 mg, til behandlingsnaive patienter.

I tilfælde af dårligt kredsløb skal der anvendes langsom, intravenøs administration, eftersom det aktive stof ikke absorberes tilstrækkeligt ved subkutan eller intramuskulær administration.

Der kan gives præmedicinering op til 10 mg som subkutan eller intramuskulær injektion 60 til 90 minutter inden operation.

Ved kontinuerlig intravenøs administration varierer vedligeholdelsesdoser generelt fra 0,8 til 80 mg/time, selvom nogle patienter har haft behov for og fået meget højere doser.

Den anbefalede initialdosis ved kontinuerlig epidural infusion hos opioidnaive patienter varierer fra 3,5 til 7,5 mg daglig. Patienter med en vis grad af opioid tolerance kan gives 4,5 til 10 mg daglig. Doseringsbehovet kan imidlertid øges signifikant under behandlingen, og nogle patienter kan have behov for op til 20 til 30 mg daglig.

Intratekal anvendelse

Morfindosis kan reduceres, hvis den kombineres intratekalt med bupivacain.

Patientkontrolleret analgesi (PCA)**

PCA anvendes til at udligne intermitterende eller kontinuerlig parenteral infusion af morfin med patientkontrolleret administration af akutte doser efter behov, hvilket programmeres ind i en bærbar pumpe. Postoperativt kan PCA-teknikken involvere intermitterende patientstyret akut bolus og/eller en baselineinfusion plus patientstyret akut dosering. PCA gives intravenøst eller subkutant.

Et PCA-redskab til behandling af kroniske cancersmerter er indiceret, hvis

1. oral administration frarådes,
2. den totale dosis oral morfin er stor, og
3. PCA er nødvendigt for at opnå bedre compliance,
4. PCA giver øjeblikkelig lindring af nyopståede smerter.

Til patienter med gennembrudssmerter ved cancer på trods af optimeret, konstant brug af opioider, anbefales en i.v.-bolus på 20 % af den totale, tilsvarende daglige, orale morfindosis af baggrundsbehandlingen med opioider.

Teknisk set administrerer patienten selv en akut dosis ved at trykke på en knap, der aktiverer et program, som styrer en computerstyret injektionssprøjte, der er tilsluttet infusionspumpen. Den akutte dosis er 25-50 % af den kontinuerlige timedosis med minimum en PCA-bolus på 1 mg morfin. Der er indprogrammeret en spærreperiode (et tidspunkt, hvor der ikke tilføres lægemiddel, selvom maskinen forsøges aktiveret), som kan indstilles til intervaller fra 5 minutter til hver time eller hver 2. time ved nyopståede smerter eller gennembrudssmerter. Patienter og ansvarlige familiemedlemmer eller den primære omsorgsperson skal oplæres i brug af pumpen, udskiftning af batterier og forståelse af pumpens alarmer. Det er vigtigt med en døgnåben telefonlinje og et døgnåbent hjemmeplejesystem ved ambulant PCA.

** Lokale, kliniske retningslinjer kan afvige fra ovenstående.

Nedsat nyrefunktion

Morfin er et af de opioider, hvor dosering i vid udstrækning påvirkes af nyresvigt. Som resultat af nedsat renal clearance kan akkumulation af metabolitterne medføre alvorlige bivirkninger. Morfindoser skal titreres omhyggeligt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller nyresvigt.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør det overvejes at fordoble dosisintervallet. Det tilrådes at udvise forsigtighed, når der gives morfin til patienter med nedsat leverfunktion.

Seponering af behandling

Der kan udløses abstinenssyndrom ved pludselig seponering af opioider. Dosis bør derfor nedsættes gradvist før seponering.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Stagneret sekretion, respirationsdepression, akut leversygdom, uro under påvirkning af alkohol eller hypnotika.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Vanedannende stof.

Udvis ekstrem forsigtighed ved ordinering af dette lægemiddel.

Dosis skal eventuelt reduceres ved bronkial astma eller i tilfælde af kraftig bronkial sekretion, cyanose, hovedtraume, hypotension i forbindelse med hypovolæmi, hypothyroidisme, nedsat lever- og nyrefunktion (se også pkt. 4.2), inflammatorisk tarmsygdom og ileus, pancreatitis, kramper i galdegangene eller efter operation i galdegangene og efter kirurgisk anastomose, kramper i urinvejene, koma, konvulsive sygdomme, delirium tremens og ved behandling af ældre patienter.

Morfin må ikke bruges ved idiopatiske eller psykopatologiske smertetilstande.

Ved behandling med MAO-hæmmere henvises til pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion.

Især ved høje doser kan der forekomme hyperalgesi, som ikke responderer på yderligere dosisforøgelse af morfin. Dosisreduktion af morfin eller skift af opioid kan være påkrævet.

Morfin har et misbrugspotentiale svarende til andre stærke opioidagonister og bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

Plasmakoncentrationen af morfin kan nedsættes af rifampicin. Under og efter behandling med rifampicin bør den analgetiske virkning af morfin overvåges og dosis af morfin justeres.

Sendolor indeholder natrium

Sendolor 1 mg/ml, injektionsvæske, opløsning indeholder 35,4 mg natrium pr. 10 ml, svarende til 1,8% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sendolor 10 mg/ml og 20 mg/ml, injektionsvæske indeholder mindre end 1 mmol natrium.

Pædiatrisk population

Respirationsdepression er en risiko hos alle børn. Nyfødte (og især nyfødte med spontan vejrtrækning) kan have øget tilbøjelighed.

Anvend intravenøst morfin med udvisning af særlig forsigtighed til børn under 1 år.

Akut thoraxsyndrom hos patienter med seglcelleanæmi

På grund af en mulig sammenhæng mellem akut thoraxsyndrom og anvendelse af morfin hos patienter med seglcelleanæmi, der er behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, kræves der tæt overvågning for symptomer på akut thoraxsyndrom.

Adrenal insufficiens

Opioidanalgetika kan forårsage reversibel adrenal insufficiens, der kræver overvågning og substitutionsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på adrenal insufficiens kan f.eks. omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.

Fald i kønshormoner og stigning i prolaktin

Langvarig brug af opioidanalgetika kan være forbundet med fald i kønshormoner og stigning i prolaktin. Symptomerne omfatter nedsat libido, impotens eller amenorré.

Risiko ved samtidig brug af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af Sendolor og sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og mors. På grund af disse risici bør samtidig behandling med sådanne sedativa forbeholdes patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttet at ordinere Sendolor samtidig med sedativa, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienterne bør overvåges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres omsorgsgivere om at være opmærksomme på sådanne symptomer (se pkt. 4.5).

Afhængighed og abstinenssyndrom

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Risikoen stiger med behandlingens varighed og med dosis. Symptomerne kan minimeres ved tilpasning af dosis eller lægemiddelform og gradvis seponering af morfin. Vedrørende de enkelte symptomer, se pkt. 4.8.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombineret brug af morfin og beroligende midler såsom anæstetika, antihistaminer, angstdæmpende midler, hypnotika, tricykliske antidepressiva og phenothiazin kan øge risikoen for sedation og respirationsdepression.

Anvendelse af opioider sammen med sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, hypotension, respirationsdepression, koma og mors som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

I et crossover-studie med 10 raske forsøgspersoner, der fik rifampicin 600 mg daglig i 13 dage, øgedes clearance af en enkelt oral dosis på 10 mg morfin med 49 %, og dens analgetiske virkning blev ophævet. Denne virkningsmekanisme er ikke klar, og den kliniske relevans af virkningen ved parenterale præsentationer af morfin er ukendt.

Cimetidin øger opioid analgesi med ubetydelig risiko for respirationsdepression.

Nimodipin, en calciumkanalblokker, fremmer analgesi hos cancerpatienter, der har brug for regelmæssig, trinvis dosisøgning af morfin for at kontrollere smerter.

MAO-hæmmere kan forstærke morfins virkning (respirationsdepression og hypotension). Der er indberettet serotonergt syndrom ved samtidig brug af pethidin og MAO-hæmmere, og dette kan derfor ikke udelukkes ved kombinationen af morfin og MAO-hæmmere.

Små mængder alkohol kan i dramatisk omfang forstærke morfins svagt respirationsdeprimerende virkning. Kombinationen skal derfor undgås.

Kombinerede morfin-agonister/-antagonister (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) reducerer den analgetiske virkning ved kompetitiv blokering af receptorerne, hvilket derved øger risikoen for abstinenssymptomer.

Gabapentin kan fremme morfins analgetiske virkning.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om fentanyls virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

Morfin havde negative virkninger på fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder

Morfin har potentiale for at fremme forekomst af kromosomskader i kimceller (se pkt. 5.3). Derfor skal mænd og kvinder i den forplantningsdygtige eller fødedygtige alder bruge effektiv prævention.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra mennesker til at evaluere den potentielle teratogene risiko. Morfin passerer placenta. Reproduktionsforsøg med dyr har påvist, at morfin kan forårsage fosterskade, hvis det administreres gennem hele drægtighedsperioden. Af denne årsag bør gravide patienter kun få Sendolor, hvis fordelene klart opvejer de potentielle risici for fosteret. Nyfødte, hvis mødre har fået opioidanalgetika under graviditeten, bør overvåges for tegn på neonatal abstinenssyndrom. Behandlingen kan bestå i et opioid og støttende pleje.

Langvarig brug af morfin under graviditet kan resultere i opioide abstinenssymptomer hos nyfødte. Morfin kan forlænge eller forkorte fødselens varighed. Morfin kan medføre respirationsdepression hos den nyfødte, hvis det administreres under fødslen. Spædbørn af mødre, der får opioide analgetika under den sene periode af graviditeten eller under fødslen, skal overvåges for tegn på respirationsdepression eller abstinenssyndrom og (om nødvendigt) behandles med en specifik opioid antagonist.

Amning

Morfin udskilles i modermælk, hvor det når højere koncentrationer end i det maternelle plasma. Eftersom klinisk relevante koncentrationer kan nås hos ammede spædbørn, frarådes amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Morfin påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette bør tages i betragtning, når der er behov for at være opmærksom, f.eks. når man fører motorkøretøj.

4.8 Bivirkninger

Ved de sædvanlige doser er de mest almindelige bivirkninger af opioide analgetika kvalme, opkastning, obstipation, sløvhed og forvirring. Der udvikles generelt tolerance over for disse (undtagen obstipation) ved langvarig brug. Sedation aftager normalt efter et par dages administration. Kvalme og opkastning aftager ofte ved langvarig brug. Kramper i galdegangene eller urinvejene kan forekomme hos disponerede individer. Den respirationsdeprimerende virkning er dosisafhængig og er sjældent et klinisk problem. Tilvænning og tolerance forårsager sædvanligvis ikke problemer ved behandling af kraftige cancersmerter. Obstipation kan behandles med passende afføringsmidler. De fleste bivirkninger dosisafhængige.

Følgende hyppigheder danner grundlaget for vurdering af bivirkninger

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			Allergisk reaktion		Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion
Psykiske forstyrrelser		Konfusion Insomni	Agitation Eufori Hallucinationer Humørændringer Dysfori		Lægemiddelfafhængighed
Nervesystemet	Sløvhed	Svimmelhed Hovedpine Somnolens Sedation Hyperhidrose	Konvulsioner Hypertoni		Allodyn Hyperalgesi
Øjne		Miose			
Hjerte			Palpitationer		Bradykardi Takykardi
Vaskulære sygdomme			Ansigtssrødmen	Ortostatisk hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum			Lungeødem Respirationsdepression		
Mave-tarm-kanalen		Anoreksi Mundtørhed Opkastning Obstipation Kvalme			
Hud og subkutane væv		Kontaktdermatitis	Urticaria Pruritus		
Nyrer og urinveje		Urinretention			
Lever og galdeveje					Ændringer i leverenzzymer
Det reproduktive system og mammae					Nedsat libido Nedsat potens

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Smerter Irritation på administrationsstedet		Abstinenssyndrom Lægemedeltilvænning Muskelstivhed
---	--	--	--	--	--

Afhængighed og abstinenssyndrom

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Et abstinenssyndrom kan udløses, når administrationen af opioid pludseligt seponeres eller der gives opioidantagonister, eller kan undertiden forekomme mellem doserne. Vedrørende behandling henvises til pkt. 4.4.

Fysiologiske abstinenssymptomer omfatter: kropssmerter, tremor, restless legs syndrom, diarré, abdominal kolik, kvalme, influenzalignende symptomer, takykardi og mydriasis. Psykiske symptomer omfatter dysfori, angst og irritabilitet. Ved lægemiddelaafhængighed ses ofte "stoftrang".

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn på overdosering inkluderer knappenålpupiller, respirationsdepression, aspiratiepneumoni og hypotension. Kredsløbssygdomme og koma kan forekomme i svære tilfælde. Mors kan forårsages af respirationssvigt.

Behandling

Hvis det er berettiget, kan der foretages ventrikelskylning, gives kul, orale afføringsmidler. Respirationsdepression ved morfinforgiftning kan reverseres med naxolon. Respirationsbehandling på indikation (med PEEP ved lungeødem). Naxolon kan ikke erstatte respirationsbehandling ved alvorlig forgiftning. Intravenøse væsker (elektrolytter, glucose), kontrol af blodgas, korrektion af acidose. Symptomatisk behandling.

Toksicitet

En toksisk dosis hos voksne (ingen påbegyndt tilvænning) er sædvanligvis omkring 30 mg parenteralt. Scopolamin, hypnotika og alkohol forstærker den toksiske virkning.

4.10 Udlevering

A§4 (kopieringspligtigt)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 02 AA 01. Naturlige opiumalkaloider.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Morfin er et opioidt analgetika med agonistaktivitet hovedsageligt ved μ -opioide receptorer og eventuelt ved κ - og δ -receptorer. Den analgetiske virkning skyldes delvist en ændret smerteopfattelse og delvist en øget smertetærskel. Det virker hovedsageligt på CNS. Det kan også virke på opioide receptorer i den glatte muskulatur og ved de sympatiske og sensoriske perifere neuroners terminaler.

Bivirkninger, der skyldes interaktion på det opioide receptorniveau, er respirationsdepression, miose, reduceret gastrointestinal motilitet og eufori.

M6G er en hydrofil metabolit, der er 10-60 gange så kraftig som morfin. Forholdet mellem M6G og morfin i blodet korrelerer signifikant med smertelindring.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Subkutan og intramuskulær administration

Morfin absorberes nemt i blodet efter subkutan eller intramuskulær injektion. Den maksimale plasmakoncentration sker efter ~15 min., og der kan opnås lignende plasmaniveauer som ved i.v. administration.

Epidural og intratekal administration

Epidural og intratekal morfin absorberes hurtigt i det systemiske kredsløb, og der kan opnås signifikante plasmaniveauer. Morfin, der injiceres i epiduralrummet, absorberes hurtigt i det generelle kredsløb. Absorptionen sker så hurtigt, at plasmakoncentration/tid-profilen minder meget om den, der opnås efter intramuskulær eller intravenøs administration. Plasmakoncentrationen af morfin topper 5-10 min. efter spinal administration.

Maksimale plasmakoncentrationer på 5 til 50 ng/ml opnås inden for 10 til 15 minutter efter epidural injektion af 2 til 14 mg morfin. Det maksimale koncentrationsinterval (C_{maks}) efter almindeligt anvendte terapeutiske doser på 2 til 5 mg er fra 5 til 31 ng/ml.

Intratekalt administreret morfin fremkommer meget langsommere i det generelle kredsløb end epiduralt administrerede doser morfin: C_{maks} var lige under 2 ng/ml og 1 ng/ml, når der blev givet hhv. 0,5 mg og 0,25 mg intratekal morfin. Plasmakoncentrationsprofilen nåede et plateau efter 1 til 5 timer. Derefter aftog niveauerne.

Koncentrationer i cerebrospinalvæsken

Morfin skal krydse adskillige diffusionsbarrierer, f.eks. meninges og nervevæv, for at få adgang til spinale opioide receptorer. På trods af meget hurtigt vaskulært optag og hydrofile egenskaber penetrerer morfin CSV i et sådant omfang, at koncentrationen i den lumbale CSV langt overstiger den tilsvarende plasmakoncentration.

Der er indberettet CSV-koncentrationer af morfin, der er 50 til 250 gange højere end de tilsvarende plasmakoncentrationer efter postoperative doser på 2 til 6 mg. CSV-niveauerne af morfin overstiger niveauerne i plasma efter kun 15 minutter og forbliver over 20 ng/ml i

op til 20 timer efter injektion af 2 mg epiduralt morfin. De maksimale koncentrationer er forsinkede i sammenligning med plasmakoncentrationerne og forekommer 1 til 4 timer efter injektion. Halveringstiden varierer betydeligt hos de enkelte patienter, men er gennemsnitligt i samme område som de værdier, der opnås efter intravenøs administration.

Nyfødte har nedsat evne til at metabolisere morfin. Ældre børn har sandsynligvis lavere morfin- og metabolitkoncentrationer i plasma end voksne, når det gives ved tilsvarende vægtberegnete doser.

Metabolismen af morfin kan være nedsat hos patienter med svær, kronisk leversygdom, både malign og nonmalign.

Fordeling

Frit morfin forlader hurtigt blodet og fordeles i hele kroppen, men hovedsageligt i nyrerne, leveren, lungerne og milten, med lavere koncentrationer i hjernen og musklerne. Ca. 35 % er proteinbundet. Morfin passerer blod-hjerne-barrieren mindre nemt end mere fedtopløselige opioider som diamorfin, men det er detekteret i cerebrospinalvæsken (CSV) og har dets højt polare metabolitter morphin-3-glucuronid og morphin-6-glucuronid. Dets disposition er biekspontielt med en initial, hurtig fordelingsfase. Den tilsyneladende fordelingsvolumen, der rapporteres hos cancerpatienter, varierer mellem 1,0 og 3,8 l/kg med et gennemsnit på 1,8 l/kg.

Hos ældre patienter er fordelingsvolumen mindre, men tid til maksimale koncentrationer er uændret.

Biotransformation

Leveren er det primære sted for glukuronidering af morfin. Nyrerne bidrager i mindre grad (30 %) til glukuronideringen.

UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) isoenzym UGT2B7, som findes på kromosom 4, er det vigtigste morfinmetaboliserende enzym. Morfin metaboliseres også ved lavere hastighed af UGT1A8 og UGT2A1. De tre største metabolitter, der produceres, er: normorfin, morphin-3-glucuronid (M3G) og morphin-6-glucuronid (M6G).

Elimination

Metabolitterne elimineres primært af nyrerne. Efter en parenteral dosis udskilles ca. 90 % på 24 timer, ca. 10 % som frit morfin, 65 til 70 % som konjugeret morfin, 1 % som normorfin og 3 % som normorfin-glucuronid. Nyresvigt hæmmer udskillelse af glucuronid i højere grad end udskillelse af morfin.

Morfins eliminationshalveringstid er ca. 2 timer og afhænger af administrationsmetode eller formulering.

Der er forsinket clearance af morfins metabolitter hos ældre personer, hvilket skyldes reduceret renal clearance.

På grund af den nedsatte renale clearance akkumuleres morfin-metabolitter hos patienter med nyresvigt.

Morfin-clearance er nedsat hos patienter med cirrose, levercancer og portal hypertension.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er klare, positive fund vedrørende mutagenicitet, der tyder på, at morfin har en klastogen virkning og også udviser denne virkning i kimceller. Det kan ikke udelukkes, at

disse fund også er relevante for mennesker. Der er ikke udført langvarige dyreforsøg, som evaluerer det karcinogene potentiale.

Dyreforsøg tyder på potentiel hæmning hos afkom gennem hele svangerskabet (CNS-misdannelser, væksthæmning, atrofi af testikler, ændringer i neurotransmittersystemer og -praksis, afhængighed). Derudover havde morfin en virkning på fertiliteten hos afkom af hankøn.

Dyreforsøg har endvidere påvist, at morfin kan skade kønsorganer eller gameter, og at det ved endokrine forstyrrelser kan have en negativ virkning på fertiliteten hos hanner og hunner. Hos hanrotter er beskrevet nedsat fertilitet og kromosomskader i gameter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar ampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

1 mg/ml injektionsvæske, opløsning

10 ml (10 mg) i en farveløs ampul (glas af type I), i karton.

Pakningsstørrelser: 5, 10, 20, 30, 50 og 100 stk.

10 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1 ml (10 mg) i en farveløs ampul (glas af type I), i karton.

Pakningsstørrelser: 5, 10, 20, 30, 50 og 100 stk.

20 mg/ml injektionsvæske, opløsning

1 ml (20 mg) i en farveløs ampul (glas af type I), i karton.

5 ml (100 mg) i en farveløs ampul (glas af type I), i karton.

Pakningsstørrelser: 5, 10, 20, 30, 50 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

Repræsentant

FrostPharma AB
Berga Backe 2
18253 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/ml: 60257
10 mg/ml: 60258
20 mg/ml: 60259

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. juni 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. oktober 2019