

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sendolor 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra infuusionesteliuosta sisältää 1 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia.
Yksi pussi, jossa on 100 ml infuusionesteliuosta, sisältää 100 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 75,92 mg morfiinia.

Sendolor 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra infuusionesteliuosta sisältää 10 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia.
Yksi pussi, jossa on 100 ml infuusionesteliuosta, sisältää 1 000 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 759 mg morfiinia.

Sendolor 20 mg/ml infuusioneste, liuos

Yksi millilitra infuusionesteliuosta sisältää 20 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia.
Yksi pussi, jossa on 100 ml infuusionesteliuosta, sisältää 2 000 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 1 518,4 mg morfiinia.

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos

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

Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos

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

Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos

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

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

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Infuusioneste, liuos.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Laskimoon:	2,5–15 mg, joka annetaan 4–5 minuutin kuluessa.*
Ihon alle, lihakseen:	5–20 mg, yleensä 10 mg kerrallaan, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein
Epiduraaliin:	aluksi 5 mg, tarvittaessa tunnin kuluttua 1–2 mg, toistetaan tarvittaessa, yleensä yhteensä 10 mg vuorokaudessa.
Epiduraali-infuusio:	aluksi 3,5–7,5 mg vuorokaudessa (= 24 tunnissa), tarvittaessa lisätään 1–2 mg vuorokaudessa.
intratekaalisesti:	0,2–1 mg:n kerta-annos, jota ei mielellään toisteta. Jos käytössä on implantoitu mikroinfusiojärjestelmä, vuorokausiannoksen voi nostaa asteittain 25 mg:aan (40 viikon jatkuvan hoidon jälkeen).

Keskoset

Laskimoon:	Vain, kun vaikutuksen alkamisen halutaan olevan erityisen nopea: 0,025–0,05 mg kehon painokiloa kohti, erittäin hitaasti annettuna (suositellaan laimentamista isotonisella natriumkloridiliuoksella).
Ihon alle, lihakseen:	0,025–0,05 mg kehon painokiloa kohti, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein. Kerta-annos ei saa olla yli 10 mg.

Lapset ja nuoret

Laskimoon:	Vain, kun vaikutuksen alkamisen halutaan olevan erityisen nopea: 0,05–0,1 mg kehon painokiloa kohti, erittäin hitaasti annettuna (suositellaan laimentamista isotonisella natriumkloridiliuoksella).
Ihon alle, lihakseen:	0,05–0,2 mg kehon painokiloa kohti, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein. Kerta-annos ei saa olla yli 10 mg.

Iäkkäät:

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

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

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

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

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

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

Intratekaalisesti antaminen

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

Potilaan säätämä kivunlievitys (PCA)**

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

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

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

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

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

**Paikalliset ohjeet voivat poiketa edellä esitetyistä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Morfiini on yksi opioideista, jonka annokseen munuaisten vajaatoiminnalla on suuri vaikutus.

Heikentyneen munuaispoistuman vuoksi metaboliittien kertyminen voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Morfiinin annokset pitää säätää huolellisesti potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

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

Hoidon lopettaminen

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Sendolor sisältää natriumia

Sendolor 1 mg/ml infuusioneste, liuos sisältää 354,5 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 17,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sendolor 10 mg/ml infuusioneste, liuos sisältää 295,4 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 14,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sendolor 20 mg/ml infuusioneste, liuos sisältää 236,3 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 11,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Äkillinen keuhko-oireyhtymä sirppisolautia sairastavilla potilailla

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

Lisämunuaisten vajaatoiminta

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

Sukupuolihormonien pitoisuuden väheneminen ja prolaktiinipitoisuuden lisääntyminen

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

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

Sendolor ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja

saa määrätä samanaikaisesti vain niille potilaille, joilla ei ole hoitovaihtoehtoja. Jos lääkäri päättää määrätä samaan aikaan sedatiivien kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava niin lyhyt kuin mahdollista.

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

Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Simetidiini lisää opioidien kivunlievitystä ja merkityksettömästi hengityslamaa.

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

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

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

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

Gabapentiini saattaa voimistaa morfiinin kipua lievittävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Fentanyylin vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavia yleisyyssmääritelmiä:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$)

tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio		Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidi reaktio
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus Unettomuus	Kiihtyneisyys Euforia Hallusinaatiot Mielialan		Lääkeaineriippuvuus

			muutokset Dysforia		
Hermosto	Uneliaisuus	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus Sedaatio Liikahikoilu	Kouristelu Hypertonia		Allodynia Kipuherkkyys (ks. Kohta 4.4)
Silmät		Mioosi			
Sydän			Sydämentykytys		Bradykardia Takykardia
Verisuonisto			Kasvojen punoitus	Ortostaattinen hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoödeema Hengityslama		
Ruoansulatuselimistö		Anoreksia Oksentelu Ummetus Pahoinvointi Suun kuivuminen			
Iho ja ihonalainen kudos		Kosketuksen aiheuttama ihotulehdus	Nokkosihottuma Kutina		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsauampi			
Maksa- ja sappirakkohäiriöt					Maksaentsyymiarvojen muutos
Sukupuolielimet ja rinnat					Heikentynyt sukupuolivietti Heikentynyt potenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kipu Ärsytys antokohdassa		Lääkevieroitusoireyhtymä Lääketoleranssi Lihasten jäykkyys

Huume-/lääkeaineriippuvuus ja lääkehoidon vieroitusoireyhtymä

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luonnolliset oopiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA01

Morfiini on opioidikipulääke, jolla on agonistinen vaikutus pääasiassa μ -opioidireseptoreihin ja ehkä myös κ - ja δ -reseptoreihin. Kipua lievittävä vaikutus johtuu osittain muuttuneesta kivun tuntemuksesta ja osittain kipukynnyksen noususta. Morfiini vaikuttaa pääasiassa keskushermostoon. Se voi vaikuttaa lisäksi sileiden lihasten opioidireseptoreihin ja sympaattisen hermoston ja perifeeristen tuntohermosolujen päädyissä.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle ja lihakseen antaminen

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

Epiduraaliin ja intratekaalisesti antaminen

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

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

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

Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä

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

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

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

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

Jakautuminen

Vapaa morfiini poistuu nopeasti verestä ja jakautuu kehoon, mutta pääasiassa munuaisiin, maksaan, keuhkoihin ja pernaan ja alhaisempina pitoisuuksina aivoihin ja lihaksiin. Noin 35 % morfiinista sitoutuu proteiineihin. Morfiini kulkee veri-aivoesteen poikki heikommin kuin lipidiliukoisemmat opioidit, kuten diamorfiini, mutta sitä on havaittu aivo-selkäydinnesteessä samoin kuin sen erittäin polaarisia metaboliitteja, morfiini-3-glukoronidia ja morfiini-6-glukuronidia.

Sen jakautuminen on kaksiekspotentiaalista, ja alussa on nopea jakautumisvaihe. Syöpäpotilailla havaittu jakautumistilavuus on 1,0–3,8 l/kg keskiarvon ollessa 1,8 l/kg.

Iäkkäillä potilailla jakautumistilavuus on pienempi, mutta enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika on samaa luokkaa.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

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

Iäkkäillä potilailla morfiinimetaboliittien poistuminen tapahtuu viiveellä heikentyneen munuaispoistuman vuoksi.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ampullit: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Pussit: natriumkloridi, suolahappo (*pH:n säätämistä varten*), injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Ampullit: 2 vuotta. Käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen.

Pussit: 3 vuotta. Käytettävä heti ulkopussin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ampullit: suojaa ampullit valolta säilyttämällä ne ulkopakkauksessa.

Pussit: pussi on pidettävä ulkopussissa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sendolor 1 mg/ml infuusioneste, liuos

100 ml (100 mg) läpinäkyvä pussi (polypropeeni/polyolefiini) ja kaksi letkua, joista toisessa on kierrelähtö ja toisessa joko naaraspuolinen luer-liitin, jonka kaksisuuntainen venttiili on tarkoitettu liitettäväksi potilaan hallitseman kipulääkepumpun infuusiolinjaan, tai injektiokohdan liitin. Kaikki pussit on pakattu ulkopusseihin, jotka koostuvat monikerroksisista suulakepuristetuista kalvoista, joiden koostumus on seuraava: PET (polyesteri) 12 µm / OPA (polyamidi) 15 µm / alumiini 20 µm / PP 50 µm. Pussin ja ulkopussin välissä on happea sitova pienoispussi. Infuusiopussit on pakattu 1, 5 tai 10 kpl:n pakkaukseen.

Sendolor 10 mg/ml infuusioneste, liuos

100 ml (1 000 mg) läpinäkyvä pussi (polypropeeni/polyolefiini) ja kaksi letkua, joista toisessa on kierrelähtö ja toisessa joko naaraspuolinen luer-liitin, jonka kaksisuuntainen venttiili on tarkoitettu liitettäväksi potilaan hallitseman kipulääkepumpun infuusiolinjaan, tai injektiokohdan liitin. Kaikki

pussit on pakattu ulkopusseihin, jotka koostuvat monikerroksisista suulakepuristetuista kalvoista, joiden koostumus on seuraava: PET (polyesteri) 12 µm / OPA (polyamidi) 15 µm / alumiini 20 µm / PP 50 µm. Pussin ja ulkopussin välissä on happea sitova pienoispussi. Infuusiopussit on pakattu 1, 5 tai 10 kpl:n pakkaukseen.

Sendolor 20 mg/ml infuusioneste, liuos

100 ml (2 000 mg) läpinäkyvä pussi (polypropeeni/polyolefiini) ja kaksi letkua, joista toisessa on kierrelitettä ja toisessa joko naaraspuolinen luer-liitin, jonka kaksisuuntainen venttiili on tarkoitettu liitettäväksi potilaan hallitseman kipulääkepumpun infuusiolinjaan, tai injektiokohdan liitin. Kaikki pussit on pakattu ulkopusseihin, jotka koostuvat monikerroksisista suulakepuristetuista kalvoista, joiden koostumus on seuraava: PET (polyesteri) 12 µm / OPA (polyamidi) 15 µm / alumiini 20 µm / PP 50 µm. Pussin ja ulkopussin välissä on happea sitova pienoispussi. Infuusiopussit on pakattu 1, 5 tai 10 kpl:n pakkaukseen.

Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos

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

Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos

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

Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Sendolor 1 mg/ml infuusioneste, liuos pussi: 34012
Sendolor 10 mg/ml infuusioneste, liuos pussi: 34013
Sendolor 20 mg/ml infuusioneste, liuos pussi: 34014
Sendolor 1 mg/ml injektioneste, liuos ampullissa: 35656
Sendolor 10 mg/ml injektioneste, liuos ampullissa: 35657
Sendolor 20 mg/ml injektioneste, liuos ampullissa: 35658

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

1.3.2019