

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sendolor 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning

1 ml innehåller 1 mg morfinhydrokloridtrihydrat.

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

Sendolor 10 mg/ml, infusionsvätska, lösning

1 ml innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat.

1 påse med 100 ml innehåller 1 000 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 759 mg morfin.

Sendolor 20 mg/ml, infusionsvätska, lösning

1 ml innehåller 20 mg morfinhydrokloridtrihydrat.

1 påse med 100 ml innehåller 2 000 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 1518,4 mg morfin.

Hjälpämne med känd effekt: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar lösning, färglös eller svagt färgad, praktiskt taget fri från synliga partiklar. pH är 3,0–4,5.
Osmolaliteten är 270–330 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

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

Fullgångna nyfödda

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

Barn och ungdomar

Intravenöst:	Endast när särskilt snabb effekt krävs: 0,05–0,1 mg/kg kroppsvikt, administreras mycket långsamt (spädning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas).
Subkutan, intramuskulärt:	0,05–0,2 mg/kg kroppsvikt, upp till var 4:e timme vid behov. Enkeldoser ska inte överskrida 10 mg.

Äldre:

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

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

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

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

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

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

Intratekal användning

Morfindosen kan reduceras när morfin kombineras intratekalt med bupivakain.

Patientkontrollerad smärtlindring (PCA)**

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

En PCA-enhet för kronisk cancersmärta är indikerat när

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

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

Rent tekniskt administrerar patienten själv en rescue-dos genom att trycka på en knapp som aktiverar ett program som styr en datoriserad läkemedelsinjektor ansluten till infusionspumpen. Rescue-dosen är

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

****Lokala kliniska riktlinjer kan skilja sig från ovanstående.**

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Utsättning av behandling

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

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Sendolor påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Sendolor kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid:

Sendolor ska inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

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

Sekretstagnation, andningsdepression, akut leversjukdom, orostillstånd under påverkan av alkohol eller hypnotika.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Morfin ska inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

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

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

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

Sendolor innehåller natrium

Sendolor 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning innehåller 354,5 mg natrium per 100 ml, motsvarande 17,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Sendolor 10 mg/ml, infusionsvätska, lösning innehåller 295,4 mg natrium per 100 ml, motsvarande 14,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Sendolor 20 mg/ml, infusionsvätska, lösning innehåller 236,3 mg natrium per 100 ml, motsvarande 11,8% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrisk population

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

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter med central sömnapné.

Allvarliga hudbiverkningar

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med morfinbehandling. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom de första tio behandlingsdagarna. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på AGEP och uppmanas att söka läkarvård om de drabbas av sådana symtom.

Om tecken och symtom som tyder på dessa hudreaktioner uppstår ska morfin sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom

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

Binjureinsufficiens

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

Lever och gallvägar

Morfin kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, och därmed öka det intrabiliära trycket och risken för gallvägssymtom och pankreatit.

Sänkta könshormoner och ökat prolaktin

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

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

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

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Sendolor.

Upprepad användning av Sendolor kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Sendolor kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes, eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom) hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska störningar (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Innan behandling med Sendolor påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådask att kontakta läkare.

Patienterna kräver monitorering för tecken på beroendebeteende (till exempel alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar översyn av samtidiga opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

Oral trombocythämning med P2Y₁₂-hämmare

Effekten av P2Y₁₂-hämmning har konstaterats minska inom det första dygnet av samtidig behandling med P2Y₁₂-hämmare och morfin (se avsnitt 4.5)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Morfin ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt får andra centraldepressiva medel, bland annat sedativa medel eller sömnmedel, generella bedövningsmedel, fenotiaziner, andra lugnande medel, muskelavslappnande medel, antihypertensiva medel, gabapentin eller pregabalin.

Interaktionseffekter som leder till andningsdepression, hypotoni, djup sedering eller koma kan uppstå om dessa läkemedel tas i kombination med vanliga morfindoser. Gabapentin kan förstärka morfinets analgetiska effekt.

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

Cimetidin ökar den opioida analgetiska effekten med försumbar andningsdepression.

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

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

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

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

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

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y₁₂-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och kan vara tillämplig för andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar potentiellt minskad effekt av P2Y₁₂-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y₁₂-hämmare samtidigt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y₁₂-hämning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y₁₂-hämmare övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Följande frekvenser är basen för utvärdering av oönskade effekter:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

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

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Allergisk reaktion		Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar		Konfusion Sömnlöshet	Oro Eufori Hallucinationer Humörförändringar Dysfori		Läkemedelsberoende
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Yrsel Huvudvärk Sömnighet Sedation Hyperhidros	Kramper Hypertoni		Allodyn Hyperalgesi (se avsnitt 4.4)
Ögon		Mios			
Hjärtat			Palpitation		Bradykardi Takykardi
Blodkärl			Rodnad i ansiktet	Ortostatisk hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungödem Andningsdepression		Central sömnapné
Magtarmkanalen		Anorexi Muntorrhet Kräkningar Obstipation Illamående			Pankreatit
Hud och subkutan vävnad		Kontaktexem	Urtikaria Prurit		Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar		Urinretention			
Lever och gallvägar					Förhöjda leverenzym Spasm i Oddis sfinkter
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Minskat libido Minskad potens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Smärta Irritation vid administreringsstället		Läkemedelsutsättningsyndrom (abstinens) Läkemedelstolerans Muskelstelhet

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Upprepad användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans, även vid terapeutiska doser. Ett abstinensyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska

symtom ingår dysfori, ångest/oro och irritabilitet. Vid läkemedelsberoende är ”drogbegär” ofta involverat.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02AA01

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Subkutan och intramuskulär administration

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

Epidural och intratekal administration

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

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

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

Koncentration i cerebrospinalvätska

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

CSV-koncentrationer av morfin som är 50–250 gånger så höga som motsvarande plasmakoncentrationer har rapporterats efter postoperativa doser på 2–6 mg. CSV-nivåerna av morfin överstiger de i plasman redan efter 15 minuter och kvarstår på över 20 ng/ml så länge som 20 timmar efter injektion av 2 mg epiduralt morfin. Den maximala koncentrationen har en fördröjning jämfört med den i plasmanivån, och inträffar 1–4 timmar efter injektion. Halveringstiden varierar avsevärt från en patient till en annan, men är i genomsnitt inom samma intervall som de värden som erhålls efter intravenös administrering.

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

Distribution

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

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumklorid
saltsyra (*för justering av pH*)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år. Använd omedelbart efter att den yttre påsen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara påsen i ytterpåsen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sendolor 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning

100 ml (100 mg) i en transparent påse (polypropen/polyolefin) med två rör, ett med ”twist-off” och den andra med ett honluerlås med dubbelriktad ventil som ska anslutas till infusionsslangen på en patientkontrollerad analgesipump eller till en injektionsport. All påsarna är förpackade i ytterpåsar som består av flera lager av coextruderad film av PET (polyester) 12 µm / OPA (polyamid) 15 µm / aluminium 20 µm / PP 50 µm. Mellan påsen och ytterpåsen ligger en liten syreabsorberande påse. Ytterpåsen levereras förpackad i kartong om 1, 10.

Sendolor 10 mg/ml, infusionsvätska, lösning

100 ml (1 000 mg) i en transparent påse (polypropen/polyolefin) med två rör, ett med ”twist-off” och den andra med ett honluerlås med dubbelriktad ventil som ska anslutas till infusionsslangen på en patientkontrollerad analgesipump eller till en injektionsport. All påsarna är förpackade i ytterpåsar som består av flera lager av coextruderad film av PET (polyester) 12 µm / OPA (polyamid) 15 µm / aluminium 20 µm / PP 50 µm. Mellan påsen och ytterpåsen ligger en liten syreabsorberande påse. Ytterpåsen levereras förpackad i kartong om 1, 10.

Sendolor 20 mg/ml, infusionsvätska, lösning

100 ml (2 000 mg) i en transparent påse (polypropen/polyolefin) med två rör, ett med ” twist-off” och den andra med ett honluerlås med dubbelriktad ventil som ska anslutas till infusionsslangen på en patientkontrollerad analgesipump eller till en injektionsport. All påsarna är förpackade i ytterpåsar som består av flera lager av coextruderad film av PET (polyester) 12 µm / OPA (polyamid) 15 µm / aluminium 20 µm / PP 50 µm. Mellan påsen och ytterpåsen ligger en liten syreabsorberande påse. Ytterpåsen levereras förpackad i kartong om 1, 10.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast en klar, färglös eller svagt färgad lösning som är praktiskt taget fri från synliga partiklar ska användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 54375
10 mg/ml: 54376
20 mg/ml: 54377

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-06-20/2022-04-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-19