

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

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

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

- Gelijktijdig gebruik van Sendolor en kalmerende middelen (sedativa) zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sufheid, lage bloeddruk, ademhalingsproblemen

Dit middel kan mogelijk schade toebrengen vruchtbaarheid. Daarom moeten mannen en vrouwen anticonceptiemaatregelen treffen. Als Sendolor wordt gebruikt, moet de partner ook worden behandeld.

Dit middel wordt in de moedermelk uitgescheiden en kan de borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Het wordt aanbevolen rekening te worden gehouden in situaties waarvoor aandacht is vereist.

Sendolor bevat natrium .

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 0,1 mmol natrium (2,3 mg natrium) per 100 ml. Dit komt overeen met de dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding van een gezond persoon. Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie bevat 0,2 mmol natrium (4,6 mg natrium) per 100 ml. Dit komt overeen met de dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding van een gezond persoon.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts heeft voorgeschreven. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De dosering is individueel en wordt door uw arts bepaald op basis van de mate van pijn en eerdere medicatie en pijn. Personen met een nierfunctie heeft, zal uw arts een lagere dosering aanbevelen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Verschijnselen van overdosis zijn "speldenknopen", lage bloeddruk. In ernstige gevallen kunnen personen die een overdosis hebben ingenomen bewusteloosheid, ademstilstand, overbrenging van braaksel of vreemde stoffen; verschijnselen van overdosis. Personen die een overdosis hebben ingenomen kunnen leiden tot bewusteloosheid of zelfs de dood.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis te compenseren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met Sendolor voordat uw arts u vertelt. Stoppen met het gebruik van Sendolor kan tot ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Deze verschijnselen zijn onder andere diarree, maagpijn, misselijkheid, griepachtig gevoel, hoofdpijn, prikkelbaarheid. Psychische verschijnselen zijn onder andere angst, prikkelbaarheid. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit middel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken.

De meest ernstige bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn ademhalingsproblemen, de longen wat leidt tot verminderde werking van de longen, ernstige allergische reacties, overgevoeligheidsreactie (anafylactoïde reactie). Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende bijwerkingen ervaart:

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

- suf voelen.

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

- verwarring
- slaperigheid
- duizeligheid
- hoofdpijn
- slaperigheid
- sufheid, slaperigheid (sedatie)
- samentrekking van oogpupil
- anorexie
- zweten
- braken
- verstopping (obstipatie)
- misselijkheid
- huidontsteking door contact met irriterende stoffen (contactdermatitis)
- droge mond
- achterblijven van urine in de blaas door

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

De zak in de buitenzak bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

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

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

Eén buitendoos bevat 1 buitenzak.

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

Vergunninghouder:

Medcor Pharmaceuticals B.V.
Artemisweg 232
8239 DE Lelystad

Ompakker:

Medcor Specials B.V.
Artemisweg 105F
8239 DD, Lelystad

Fabrikant:

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

In het register ingeschreven onder:

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie	RVG 128151//118831
Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie	RVG 128152//118832

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in september 2022

De volgende informatie is alleen bestemd voor

De aanbevolen dosis is

Volwassenen

Intraveneus (in de ader): 2,5 tot 15 mg toegevoegd aan 50 ml 0,9% natriumchlorideoplossing (maximaal elke 4 uur herhalen).

Epiduraal (buiten het hersenvlies en in het ruggenmerg): indien nodig herhaald, meestal tot in totaal 15 mg per dag.

Epidurale infusie: eerst 3,5 tot 7,5 mg per dag, daarna 2,5 tot 7,5 mg per dag.
Intrathecaal (in het hersenvlies): 0,2-1 mg per dag.
micro-infusiesysteem kan de dagelijkse dosis tot 15 mg per dag (na 40 weken van continue behandeling).

Voldragen neonaten

Intraveneus (in de ader): alleen waar bijzondere omstandigheden het lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend (maximaal 0,1 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend) (aanbevolen).

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier): maximaal elke 4 uur herhalen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Intraveneus (in de ader): alleen waar bijzondere omstandigheden het lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend (maximaal 0,1 mg/kg lichaamsgewicht, zeer langzaam toegediend) (aanbevolen).

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier): maximaal elke 4 uur herhalen. Enkelvoudig toegediend.

Ouderen:

Subcutaan (onder de huid), *intramusculair* (in de spier): Over het algemeen dient voorzichtigheid te worden betracht, waarbij meestal wordt gestart aan het lagere dosisniveau tot het gewenste effect.

Voor premedicatie kan maximaal 10 mg worden toegediend of intramusculaire (in de spier) injectie 60 tot 120 mg. Voor continue intraveneuze toediening (in de ader) kan de dosis van 0,8 tot 80 mg/uur.

Wijze van toediening

In geval van een slechte circulatie dient langzaam te worden toegediend omdat de werkzame stof subcutaan of intramusculair wordt toegediend.

De aanbevolen startdosering voor continue toediening is 3,5 tot 7,5 mg per dag; patiënten die enige tijd geen pijn per dag krijgen. De dosisbehoefte kunnen toenemen en bij sommige patiënten kan wel 20 tot 30 mg per dag nodig zijn.

Patiëntgecontroleerde analgesie (PCA)**

PCA is bedoeld voor intermitterende of continue gestuurde toediening van nooddoses op een PCA-pomp. Postoperatief kan de PCA-techniek worden gebruikt voor noodbolussen en/of een basisinfusie plus de nooddosis of s.c. gegeven.

Een PCA-pomp voor chronische kankerpijn

- indien orale toediening niet wenselijk is
- indien de totale dosis orale morfine hoog is
- indien PCA nodig is om een betere therapie te bereiken
- indien PCA onmiddellijke verlichting van pijn kan geven

Voor patiënten met doorbraakpijn bij kanker kan PCA worden toegevoegd aan de achtergrond opioïdbehandeling aan de hand van de achtergrond opioïdbehandeling aant.

Technisch dient de patiënt zichzelf een nooddosis te activeren dat een gecomputeriseerde geneesmiddelingsapparaat aangesloten. De nooddosis is 25-50% van de achtergronddosis (of 1 mg morfine). Er is een "lock-out"-interval (de tijd die moet verlopen om het apparaat te activeren) in de orde van 5 minuten tot intervallen van 1 uur of 2 uur van de achtergronddosis. De familieleden of de hoofdzorgverlener dienen de werking van batterijen en de interpretatie van pompacties te controleren. Het ondersteuningssysteem voor de thuiszorg zal de patiënt helpen bij het gebruik van de PCA-pomp.

**Lokale klinische richtlijnen kunnen afwijken van de algemene richtlijnen.

Gestoorde nierfunctie

Morfine is een van de opioïden waarvan de eliminatie kan worden beïnvloed. Als gevolg van verminderde renale klaring kan de eliminatie van morfine bijwerkingen. Morfinedoses moeten voorzichtig worden toegediend of niefalen.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet de dosis morfine worden aangepast te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de toediening van morfine met leverinsufficiëntie.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sendolor 10 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 10 mg morfinehydrochloridetrihydraat.

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

Sendolor 20 mg/ml, oplossing voor infusie

Elke ml oplossing voor infusie bevat 20 mg morfinehydrochloridetrihydraat.

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

Hulpstof met bekend effect: natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

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

Voldragen neonaten

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Ouderen:

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

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

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

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

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

**Lokale klinische richtlijnen kunnen afwijken van het bovenstaande.

Gestoorde nierfunctie

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

Leverinsufficiëntie

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

Stopzetten van de behandeling

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslavend middel. Wees uiterst behoedzaam bij het voorschrijven van dit geneesmiddel. Morfine heeft een potentie voor misbruik die vergelijkbaar is met die van andere sterke opiaatagonisten en dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. De dosering dient misschien te worden verlaagd bij bronchiaal astma of in geval van overmatige aanwezigheid van bronchiale secretie, cyanose, hoofdletsel, hypotensie gepaard gaand met hypovolemie, hypothyroïdie, lever- en nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2), inflammatoire darmziekten en ileus, pancreatitis, spasme van de galweg of na een operatie aan de galwegen en na operatieve anastomosering, spasme van de urineweg, coma, convulsieve aandoening, delirium tremens en bij de behandeling van oudere patiënten.

Morfine mag niet worden gebruikt bij idiopathische of psychopathologische pijn.

Zie voor de behandeling met MAO-remmers rubriek 4.5: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie. Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van morfine kan vooral optreden bij hoge doses. Een dosisverlaging van morfine of opioïdwisseling kan nodig zijn. Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine. Het analgetisch effect van morfine dient te worden gecontroleerd en de doses morfine dienen tijdens en na de behandeling met rifampicine te worden aangepast.

Sendolor bevat natrium.

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Afha
Geb
met
of to
wor
mini
dosa
Zie
Oral
Binn
een
van
(zie
4.5
van
Het
anes
anti
ond
Gelij
zoal
risic
over
cent
dien
In ee
verh
klar
49%
Het
relev
mor
Cim
ader
Nim
kan
hebb
MAC
ader
gem
kan
en M
Klein
depr
mo
Gec
nalb
com
ontw
Gaba
Een
P2Y
bij p
met
gast
De h
op c
rem
krijg
sync
en b
van
4.6
Vrou
Morf
(zie
die h
treff
kan
veili
Zwa
Er z
tera
Uit r
scha
de z

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende frequenties zijn de basis voor beoordeling van bijwerkingen:

Zeervak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeervelden ($< 1/10.000$)

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

	Zeervak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie		Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie
Psychische-stoornissen		Verwarring Insomnia	Agitatie Euforie Hallucinaties Stemmingswisselingen Dysforie		Geneesmiddelafhankelijkheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Sufvoelen	Duizeligheid Hoofdpijn Somnolentie Sedatie Hyperhidrose	Convulsies Hypertonie		Allodynie Hyperalgesie (zie rubriek 4.4)
Oog-aandoeningen		Miose			
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Bradycardie Tachycardie
Bloedvat-aandoeningen			Plotselinge roodheid gezicht	Orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Pulmonaal oedeem Onderdrukte ademhaling		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Anorexie Braken Constipatie Misselijkheid Droge mond			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Contact-dermatitis	Urticaria Jeuk		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie			
Lever- en gal-aandoeningen					Veranderingen in leverenzymen
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen					Verminderd libido Verminderde potentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn Irritatie toedieningsplek		Geneesmiddelontwenningsverschijnselen syndroom Abstinentiesyndroom (onthoudingsyndroom) Geneesmiddel-tolerantie Spierrigiditeit

Geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)

Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet of als opioïdantagonisten worden toegediend, of kan soms optreden tussen doses. Voor behandeling, zie rubriek 4.4. Fysiologische ontwenningsverschijnselen zijn onder andere: pijn, tremoren, rusteloze benensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opiumalkaloiden, ATC-code: N02AA01

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Subcutane en intramusculaire toediening

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

Epidurale en intrathecale toediening

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

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

Piekplasmaconcentraties van 5 tot 50 ng/ml worden bereikt binnen 10 tot 15 minuten na epidurale injectie van 2 tot 14 mg morfine. De maximale concentratie (C_{max}) na algemeen gebruikte therapeutische doses van 2 tot 5 mg heeft een waardebereik tussen 5 en 31 ng/ml. Intrathecaal toegediende morfine verschijnt veel trager in de systemische circulatie dan epiduraal toegediende morfine: de C_{max} was net onder 2 ng/ml en 1 ng/ml, wanneer respectievelijk 0,5 mg en 0,25 mg intrathecale morfine werd gegeven. Er was een plateau in het plasmaconcentratieprofiel tussen 1 en 5 uur; de spiegels namen daarna af.

Concentraties cerebrospinale vloeistof

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

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

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

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

Distributie

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

De dosificatie van morfine is dubbelexponentieel met een aanvankelijk snelle distributiefase. Het kennelijke distributievolumen