

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Lacedor 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
Lacedor 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lacedor **10 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 7,6 mg morfin.
Varje 1 ml ampull innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 7,6 mg morfin.

Lacedor **20 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 20 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 15,2 mg morfin.
Varje 1 ml ampull innehåller 20 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 15,2 mg morfin.
Varje 5 ml ampull innehåller 100 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 76 mg morfin.
Varje 10 ml ampull innehåller 200 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 152 mg morfin.

Hjälpämne med känd effekt

Lacedor **10 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 3 mg natrium.
En ampull (1 ml) innehåller 3 mg natrium.

Lacedor **20 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 2,4 mg natrium.
En ampull (1 ml) innehåller 2,4 mg natrium.
En ampull (5 ml) innehåller 12 mg natrium.
En ampull (10 ml) innehåller 24 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).
Klar färglös eller gulaktig lösning fria från synliga partiklar.
Lösningens pH är 3,0-5,0.
Osmolalitet är cirka 290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår och mycket svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.

Lacedor är avsett för vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosering av Lacedor ska anpassas efter smärtans intensitet och den enskilda patientens känslighet. Dos och doseringsintervall måste titreras mot patientens behandlingssvar och justeras tills smärtlindring uppnås.

Det rekommenderade dosintervallet för vuxna och barn ges som vägledning för dosen som ska anpassas efter individuella förutsättningar.

Intramuskulärt eller subkutant

Vuxna: 5-20 mg morfinhydrokloridtrihydrat upp till var 4:e timme.

Barn: 0,05-0,2 mg morfinhydrokloridtrihydrat per kg kroppsvikt upp till var 4:e timme; den enskilda dosen ska inte överstiga 15 mg.

Intravenöst

Endast om en särskilt snabbt insättande effekt krävs.

Vuxna: Injicera 5-10 mg morfinhydrokloridtrihydrat långsamt (10 mg per minut, vid behov utspätt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning).

Barn: 0,05-0,1 mg morfinhydrokloridtrihydrat per kg kroppsvikt som administreras mycket långsamt (spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning rekommenderas).

Nyfödda: Försiktighet ska iaktas och en 50 % minskning av den intravenösa dosen ska övervägas vid behandling av nyfödda barn yngre än 10 dagar.

Epiduralt

Vuxna: Vanlig startdos är 2-5 mg, oftast utspätt i 6-10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. När den analgetiska effekten har klingat av, vanligtvis efter 6 till 24 timmar kan ytterligare en dos på 2-4 mg ges vid behov.

Barn: 0,05-0,1 mg morfinhydrokloridtrihydrat per kg kroppsvikt (spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning rekommenderas).

Intratekalt

Vuxna: 0,5-1 mg morfinhydrokloridtrihydrat (utspätt med 1-4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50-100 mg/ml (5-10 %) glukoslösning).

Barn: 0,02 mg morfinhydrokloridtrihydrat per kg kroppsvikt (utspätt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50-100 mg/ml (5-10 %) glukoslösning).

På grund av en mer långvarig effekt vid epidural och, i synnerhet, intratekal administrering motsvarar dygnsdosen för dessa administreringsformer ofta uppgifter för engångsdos. I allmänhet ska epidurala och intratekala doser administreras var 12:e till 24:e timme.

Nedsatt leverfunktion

Halveringstiden är längre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Startdosen ska sänkas och doseringsintervallet kan eventuellt förlängas.

Nedsatt njurfunktion

Dosen till patienter med nedsatt njurfunktion ska bestämmas och sänkas och på individuell basis.

Äldre

Äldre patienter (generellt 75 år och äldre) och patienter med nedsatt allmäntillstånd kan vara känsligare för morfin. Dosjustering ska därför ske med stor försiktighet och/eller ett längre doseringsintervall tillämpas.

Särskilda anmärkningar om dosjustering

I allmänhet ska lägsta möjliga dos som ger en tillräckligt smärtlindrande effekt i det enskilda fallet eftersträvas.

Vid behandling av kronisk smärta med intermittenta injektioner är ett fast doseringsschema att föredra.

Hos patienter som ges ytterligare en form av smärtlindrande behandling (t.ex. plexusblockad vid kirurgi) ska dosen justeras på nytt efter ingreppet.

Administreringsätt

Lacedor kan injiceras intramuskulärt eller subkutant och injiceras eller infunderas intravenöst, epiduralt eller intratekalt.

Före administrering av doser som motsvarar mycket små mängder ska Lacedor spädas för att undvika doseringsfel (se avsnitt 6.6).

Före epidural och intratekal injektion ska lösningen filtreras för att förhindra partikelkontaminering efter glasampullens öppnande.

För andra administreringsvägar bör lokala rekommendationer och kliniska riktlinjer för filtrering följas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Lacedor påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, överenskommas med patienten. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling (t.ex. genom behandlingsuppehåll) samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. Om möjligt ska behandlingen ställas om till en lämpligare administreringsform. När en patient inte längre behöver behandling med Lacedor kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Lacedor ska inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

Lacedor får inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- ileus
- andningsdepression
- allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- kraftig utsöndring av lungsekret
- akut buk
- akut leversjukdom
- akut skalltrauma och intrakraniell hypertoni i frånvaro av kontrollerad ventilation
- okontrollerad epilepsi.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann övervakning och, vid behov, dosminskning krävs vid:

- opioidberoende
- sänkt medvetandegrad

- tillstånd vid vilka en hämning av andningscentrum och andningsfunktionen föreligger eller måste förhindras
- lung-hjärtsjukdom
- tillstånd med förhöjt intrakraniellt tryck om ingen ventilation används
- hypotoni med hypovolemi
- prostatahyperplasi med resturin (risk för blåruptur orsakad av urinretention)
- urinvägsförträngning eller njurkolik
- gallgångssjukdomar
- obstruktiva och inflammatoriska tarmsjukdomar
- feokromocytom
- pankreatit
- hypotyreos
- epileptiska anfall eller ökad anfallstendens
- behandling med opioidagonist/-antagonistanalgetika (se avsnitt 4.5)
- Addisons sjukdom
- intratekal och epidural administrering med samtidig preexisterande sjukdom i nervsystemet och med samtidig systemisk administrering av glukokortikoider.

Andningsdepression är den mest överhängande risken med en opioidöverdos.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av Lacedor kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Lacedor 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).

Innan behandling med Lacedor 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 samtida opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

Vid korrekt administrering hos patienter med kronisk smärta kan risken för psykologiskt beroende bedömas som signifikant reducerad och/eller differentierad.

Utsättningssymtom (abstinens)

Risken för utsättningssymtom ökar ju längre tid läkemedlet används, och med högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Kirurgiska ingrepp

Lacedor ska användas med försiktighet pre-, intra- och postoperativt på grund av den högre risken för ileus eller andningsdepression under den postkirurgiska fasen jämfört med person som inte genomgår kirurgi.

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom

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

Magtarmkanalen

På grund av den smärtlindrande effekten av morfin kan svåra intraabdominella komplikationer, såsom tarmperforation, döljas.

Opioider hämmar peristaltiken i de långsgående fibrerna i den glatta muskulaturen. Det är därför viktigt att säkerställa att patienten inte har några ocklusiva syndrom, särskilt ileus, innan behandlingen inleds. Förstoppning är ett allmänt problem vid behandling med opioider. Profylaktisk behandling ska ges samtidigt med morfin.

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 rekommenderas uppmannas 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.

Lever och gallvägar

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

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.

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.

Hyperalgesi

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.

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

Samtidig användning av Lacedor och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel 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 Lacedor 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).

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

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

MAO-hämmare

Patienter som får behandling med MAO-hämmare löper risk för allvarliga interaktioner under behandlingen med MAO-hämmare och i 14 dagar efter att behandlingen har avslutats (se avsnitt 4.5).

Rifampicin

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfidoserna justeras under och efter behandling med rifampicin (se avsnitt 4.5).

Behandlingskontroll

Vid gallkolik och njurkolik ska inte enbart morfin ges, eftersom kramperna då kan öka. I dessa fall bör morfin ges i kombination med spasmolytika.

Andningsdepression kan hävas med naloxon.

Patienter som får intratekal eller epidural behandling under lång tid ska, i samband med kontroll av pump, undersökas avseende tidiga tecken på granulom vid kateterspetsen (t.ex. minskad analgetisk effekt, oväntad ökning av smärtan, neurologiska symtom) för att minimera risken för potentiellt irreversibla neurologiska komplikationer.

Pediatrisk population

Särskilt försiktighet krävs vid användning av Lacedor hos barn under 1 år eftersom de har en ökad känslighet för den andningsdepressiva effekten (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Lacedor 10 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 3 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Lacedor 20 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 2,4 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,12 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner med detta läkemedel måste beaktas:

CNS-depressiva medel

Samtidig användning av morfin och andra läkemedel med en CNS-dämpande effekt såsom lugnande medel, anestetika, hypnotika och sedativa, neuroleptika, barbiturater, antidepressiva medel, antihistaminer/antiemetika, gabapentin eller pregabalin, andra opioider eller alkohol kan resultera i de oönskade effekterna av morfin vid vanliga doser förstärks. Detta gäller i synnerhet risken för andningsdepression, sedering, hypotoni eller koma.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

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

Opioidagonist/antagonistanalgetika

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

Läkemedel med antikolinerg effekt

Läkemedel med antikolinerg effekt (t.ex. psykofarmaka, antihistaminer, antiemetika, antinparkinsonmedel) kan förstärka opioiders antikolinerga biverkningar (t.ex. förstoppning, muntorrhet eller försämrad urinering).

Muskelavslappnande medel

Morfin kan förstärka effekten av muskelavslappnande medel.

MAO-hämmare

Hos patienter som behandlats med vissa antidepressiva medel (MAO-hämmare) inom de senaste 14 dagarna före opioidadministrering har livshotande interaktioner i centrala nervsystemet samt andnings- och cirkulationssystemet observerats med petidin. Sådan interaktion kan därför inte uteslutas med Lacedor.

Rifampicin

Samtidig administrering med rifampicin kan reducera effekten av morfin (se avsnitt 4.4). Rifampicin ökar morfinmetabolismen genom inducering av leverenzymet cytokrom P450 3A4, varvid plasmakoncentrationen (både AUC och C_{max}) av morfin och dess metabolit, morfin-6-glukuronid, minskar. Dosbehovet av morfin har uppskattats vara 1,5-2 gånger högre vid samtidig användning av rifampicin.

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y12-hämmare givna som trombocythämmande behandling 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 klinisk 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, hos vilka morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y12-hämning anses vara avgörande, kan användning av parenteral P2Y12-hämmare övervägas.

Andra opioider

Vid administreras nära ryggmärgen (epiduralt och intratekalt) ska samtidig systemisk administrering av andra opioider undvikas, med undantag av vid behovsläkemedel mot genombrottssmärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från människa är otillräckliga för att möjliggöra en utvärdering av teratogena risker. Morfin passerar placentabarriären. Djurstudier har visat en risk för skador på avkomman under hela dräktighetstiden (se avsnitt 5.3). Morfin ska därför ges under graviditet endast när nyttan för modern klart överväger risken för barnet.

Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten ska övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödjande vård.

Förlossning

Morfin kan förlänga eller förkorta värkarbetet. Nyfödda vars mödrar ges opioidanalgetika under förlossningen ska observeras för tecken på andningsdepression eller abstinenssyndrom och, vid behov, behandlas med en specifik opioidantagonist.

Mot förlossningssmärta får morfin endast ges lokalt i epiduralrummet eftersom systemanvändning kan fördröja förlossning och orsaka neonatal andningsdepression.

Amning

Morfin utsöndras i bröstmjolk, där det når högre koncentrationer än i moderns plasma. Amning rekommenderas inte eftersom kliniskt relevanta koncentrationer av morfin kan uppnås hos ammande spädbarn.

Fertilitet

Djurförsök har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Morfin kan påverka uppmärksamheten och reaktionsförmågan i en sådan grad att förmågan att köra bil eller använda maskiner försämras eller upphör.

Detta kan särskilt förväntas i början av behandlingen, efter en dosökning eller byte av preparat samt vid interaktion med alkohol eller samtidigt intag av lugnande medel.

Den behandlande läkaren måste utvärdera den enskilda situationen. Vid stabil behandling är ett generellt körförbud inte nödvändigt.

4.8 Biverkningar

Biverkningar delas in i följande frekvenskategorier:

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)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner

Endokrina systemet

Mycket sällsynta: Inadekvat ADH-sekretion (SIADH; huvudsakligt symtom: hyponatremi).

Psykiatriska störningar

Morfin kan ge olika psykiska biverkningar som varierar individuellt med avseende på intensitet och typ (beror på personligheten och behandlingstiden).

Mycket vanliga: Humörförändringar, mestadels eufori men även dysfori.

Vanliga: Förändringar i aktivitetsnivå (oftast dämpning, men även ökad aktivitet eller excitationstillstånd), sömnlöshet och förändringar i den kognitiva och sensoriska kapaciteten (t.ex. försämrad tankeförmåga, perceptionsstörningar/hallucinationer, desorientering).

Mycket sällsynta: Beroende¹ (se även avsnitt 4.4), sänkt libido eller erektil dysfunktion.

Centrala och perifera nervsystemet

Morfin orsakar andningsdepression och sedering av varierande grad beroende på vilken dos som ges, från lätt trötthet till dåsighet.

Vanliga: Huvudvärk, yrsel, hyperhidros.

Mindre vanliga: Ökat intrakraniellt tryck, parestesi.

Mycket sällsynta: Tremor, ofrivilliga muskelspasmer, epileptiska anfall (särskilt med epidural och intratekal administrering).

Ingen känd frekvens: Allodyn, hyperalgesi (se avsnitt 4.4).

Dessutom kan följande biverkningar vara förknippade med epiduralt och intratekalt administrerat morfin.

Mindre vanliga: Reaktivering av herpes labialis-infektioner.

Mycket sällsynta: Allvarliga neurologiska symtom, exempelvis pares, som kan vara orsakade av bildande av granulom i området runt kateterspetsen (se även avsnitt 4.4).

Ögon

Mycket sällsynta: Dimsyn, dubbelsyn och nystagmus.

Pupillsammandragning är en typisk biverkning.

Hjärtat

Mindre vanliga: Kliniskt signifikant fall eller stegring av blodtryck och hjärtfrekvens.
Hjärtklappning, hjärtsvikt.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Hypoxi.

Mindre vanliga: Andningsdepression, hyperkapni.

Sällsynta: Bronkospasm.

Mycket sällsynta: Dyspné. Pulmonella ödem av icke-kardiogent ursprung har observerats hos intensivvårdspatienter.

Ingen känd frekvens: Central sömnapné.

Dessutom kan följande biverkning vara förknippade med epiduralt och intratekalt administrerat morfin:

Mycket sällsynta: Fördröjd andningsdepression (upp till 24 timmar).

Magtarmkanalen

Beroende på dos kan illamående och muntorrhet förekomma.

Förstoppning är en typisk biverkning vid långtidsbehandling.

Vanliga: Kräkning (särskilt i början av behandlingen), aptitlöshet, dyspesi och smakförändringar.

Sällsynta: Förhöjda pankreasenzymer eller pankreatit.

Mycket sällsynta: Ileus, buksmärta.

Ingen känd frekvens: Muntorrhet.

Lever och gallvägar

Sällsynta: Gallkolik.

Mycket sällsynta: Förhöjda leverenzymer.

Ingen känd frekvens: Spasm i Oddis sfinkter.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, pruritus.

Mycket sällsynta: Ansiktsrodnad. Andra hudutslag såsom exantem och perifert ödem (som försvinner efter utsättning).

Ingen känd frekvens: Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta: Muskelpasmer, muskelstelhet.

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: Urinretention efter epidural administrering.

Vanliga: Försämrade blåstömning.

Sällsynta: Njurkolik.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe

Allmän svaghet, i extrema fall synkope.

Patienter kan utveckla tolerans.

Sällsynta: Läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens) ¹

Mycket sällsynta: Asteni, sjukdomskänsla, frossa, amenorré. Tandförändringar, även om något samband med morfin inte har kunnat fastställas

¹ Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Upprepad användning av Lacedor kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Avseende hantering, 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Eftersom känsligheten för morfin varierar kraftigt mellan individer kan tecken på överdosering uppträda hos vuxna från engångsdoser motsvarande en subkutan eller intravenös administrering av cirka 30 mg. Hos cancerpatienter överskrider ofta dessa doser utan att orsaka allvarliga biverkningar.

De tre tecknen på opiatöverdosering är mios, andningsdepression och koma: pupillerna är till en början knappålsstora. De vidgas sedan med stark hypoxi. Andningen hämmas kraftigt (ner till 2-4 andetag per minut). Patienten blir cyanotisk.

Överdoser med morfin resulterar i dåsighet, stupor och slutligen koma. Blodtrycket förblir initialt normalt, men sjunker sedan snabbt med tilltagande intoxikation. Ett långvarigt blodtrycksfall kan övergå i ett chocktillstånd. Takykardi, bradykardi och rabdomyolys kan förekomma. Kroppstemperaturen sjunker. Skelettmuskulaturen är avslappnad; emellanåt kan generaliserade krampanfall förekomma, särskilt hos barn. Aspirationspneumoni kan förekomma. I de flesta fall orsakas död av respiratorisk insufficiens eller av komplikationer såsom pulmonellt ödem.

Behandling av överdosering

För medvetslösa patienter med andningsstillestånd är ventilation, intubering och intravenös administrering av en opioidantagonist (t.ex. 0,4 mg naloxon i.v.) indicerad. Vid långvarig respiratorisk insufficiens måste engångsdosen upprepas 1-3 gånger med tre minuters mellanrum tills andningsfrekvensen normaliserats och patienten svarar på smärtstimuli.

Strikt övervakning (i minst 24 timmar) är nödvändigt eftersom opiatantagonistens verkningstid är kortare än morfinets. Återkommande respiratorisk insufficiens måste därmed förväntas. Opioidantagonistdosen till barn är 0,01 mg per kg kroppsvikt för en engångsdos. Därtill kan åtgärder för att skydda mot värmeförlust och för vätskebehandling kan dessutom vara nödvändiga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, ATC-kod: N02AA01

Morfin är en fenantrenalkaloid med opioidagonistiska egenskaper. Det uppvisar en uttalad affinitet för μ -receptorer

Centralnervösa effekter

Morfin har en smärtstillande, hostdämpande, lugnande, andningsdepressiv, miotisk, antidiuretisk, emetisk och (sent inträdande) antiemetisk effekt; i mindre utsträckning även en blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekt.

Epiduralt administrerat morfin utövar sin effekt direkt på opioidreceptorer i ryggmärgen och hämmar selektivt överföringen av nociceptiva nervimpulser.

Perifera effekter

Förstoppning, sfinkterkontraktion i gallgångsregionen, ökad tonus i urinblåsans muskler och urinblåsans sfinkter, fördröjd ventrikeltömning orsakad av pylorusförträngning, hudrodnad, urtikaria och klåda orsakad av histaminfrisättning samt, hos patienter med astma, bronkospasm, påverkan på hypotalamus-hypofyssystemet och därmed påverkan på de hormonella effekterna av binjurebarkshormoner, könshormoner, prolaktin och antidiuretiskt hormon. Kliniska symtom kan manifesteras från dessa hormonella förändringar.

In vitro-studier och djurstudier visar att naturliga opioider som t.ex. morfin har olika inverkan på delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Subkutan och intramuskulär administrering: Effekt sätter in efter 15 till 30 minuter, maximal analgetisk effekt uppnås efter 45 till 90 minuter. Intravenös administrering. Effekt sätter in omedelbart, maximal analgetisk effekt uppnås efter cirka 20 minuter.

Den analgetiska effekten av en epidural dos kan observeras efter cirka 10 minuter och maximal effekt uppnås 45 till 60 minuter efter en injektion. Epiduralt administrerat morfin absorberas snabbt till den systemiska cirkulationen.

Distribution

Cirka 20-35 % av morfin binder till plasmaproteiner, främst till albumin. Distributionsvolymen för morfin anges som 1,0 till 4,7 l/kg efter en intravenös engångsdos på 4-10 mg. Höga vävnadskoncentrationer återfinns i lever, njurar, magtarmkanalen och muskler. Morfin passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Morfin metaboliseras främst i levern men även i tarmepitelet. Ett avgörande steg är glukuronidering av den fenoliska hydroxylgruppen via hepatiskt UDP-glukuronyltransferas samt N-demetylering. Huvudsakliga metaboliter är morfin-3-glukuronid och, i små mängder, morfin-6-glukuronid. Ytterligare produkter är sulfatkonjugat samt oxidativa metaboliter såsom normorfin, morfin-N-oxid och hydroxylerat morfin i position 2. Glukuroniderna har en signifikant längre halveringstid än fritt morfin. Morfin-6-glukuronid är biologiskt aktivt. Det är möjligt att en förlängd effektduration hos patienter med nedsatt njurfunktion beror på denna metabolit.

Eliminering

Effektdurationen efter subkutan, intramuskulär och intravenös administrering är 4 till 6 timmar och cirka 12 timmar efter epidural användning. Effektdurationen kan vara ännu längre vid intratekal användning.

Cirka 80 % av administrerat morfin återfinns i urinen efter oral och parenteral administrering (10 % oförändrat morfin, 4 % normorfin och 65 % som glukuronider, med ett förhållande mellan morfin-3-glukuronid och morfin-6-glukuronid på 10 till 1). Elimineringshalveringstiden för morfin varierar stort mellan individer. Efter parenteral administrering är den i genomsnitt mellan 1,7 och 4,5 timmar; värden runt 9 timmar har observerats vid enstaka tillfällen. Cirka 10 % av morfinglukuronider utsöndras via gallan med avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid långtidsanvändning av morfin avtar centrala nervsystemet känslighet för morfin. Tillvänjning kan yttra sig på ett sådant sätt att doser som vid förstagångsanvändning skulle ha varit toxiska på grund av andningsdepression nu tolereras. På grund av den euforiska komponenten av morfinets effekt föreligger en risk för beroendeutveckling (se även avsnitt 4.4).

Det finns tydliga positiva fynd med avseende på mutagenicitet vilket indikerar att morfin har en klastogen effekt och att denna effekt dessutom har en påverkan på könsceller

Det finns inte några långtidsstudier på djur avseende morfins tumörframkallande potential.

Djurstudier har visat en risk för skador hos avkomman under hela dräktighetstiden (CNS-missbildning, tillväxthämning, testikelatrofi, förändringar i signalsubstanssystem, beteendeförändringar och beroende). Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanrättor. Dessutom hade morfin en effekt på sexuellt beteende hos handjur och fertilitet hos hondjur i olika djurarter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter ampullens öppnande

Läkemedlet ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av utspädd lösning har visats i 28 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C efter spädning med:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning till en koncentration på 0,067 mg/ml, 0,4 mg/ml eller 1 mg/ml
- 100 mg/ml (10 %) glukoslösning till en koncentration på 1 mg/ml.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller med en brytpunkt.

Ampuller är förpackade i ett inlägg. Inlägg är förpackade i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

Lacedor 10 mg/ml

5 eller 10 ampuller à 1 ml

Lacedor 20 mg/ml

5, 10 eller 25 ampuller à 1 ml

5 eller 10 ampuller à 5 ml

5 eller 10 ampuller à 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50-100 mg/ml (5-10 %) glukoslösning (se avsnitt 4.2).

Innan doser som motsvarar mycket små volymer administreras till barn ska Lacedor spädas för att undvika doseringsfel. Rekommenderade volymer efter spädning enligt patientvikt och avsedd dos anges i nedanstående tabell (Tabell 1).

Före administrering av doser som motsvarar låga volymer till vuxna patienter (t.ex. 0,5 till 1,0 mg) givet intratekalt ska Lacedor spädas för att undvika doseringsfel. Rekommenderade volymer efter spädning enligt avsedd dos anges i nedanstående tabell (Tabell 2).

Behållaren ska skakas väl för att säkerställa att innehållet blandas ordentligt innan motsvarande volym dras upp i sprutan.

Fullständiga doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Tabell 1 Vikt, dos och spädningsvolymer för små morfindoser till pediatrika patienter

Patientens vikt (kg)	Motsvarande avsedd dos (mg/kg)	Total dos som ska administreras (mg)	Resultande dosvolym efter spädning (ml)
<i>Späd 1 ml Lacedor 10 mg/ml i 49 ml spädningsvätska – till en total volym på 50 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,2 mg/ml)</i> <i>ELLER</i> <i>Späd 0,5 ml Lacedor 20 mg/ml i 49,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 50 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,2 mg/ml)</i>			
2,5	0,02	0,05	0,25
	0,05	0,125	0,63
	0,1	0,25	1,25
	0,2	0,50	2,50
5	0,02	0,10	0,50
	0,05	0,25	1,25
	0,1	0,50	2,50
	0,2	1,0	5,0

Späd 1 ml Lacedor 10 mg/ml i 14 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml) ELLER Späd 0,5 ml Lacedor 20 mg/ml i 14,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml)			
10	0,02	0,20	0,30
	0,05	0,50	0,75
	0,1	1,0	1,50
	0,2	2,0	3,0
15	0,02	0,30	0,45
	0,05	0,75	1,13
	0,1	1,50	2,25
	0,2	3,0	4,50
20	0,02	0,40	0,60
	0,05	1,0	1,50
	0,1	2,0	3,0
	0,2	4,0	6,0
Späd 1 ml Lacedor 10 mg/ml i 9 ml spädningsvätska – till en total volym på 10 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 1,0 mg/ml) ELLER Späd 0,5 ml Lacedor 20 mg/ml i 9,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 10 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 1,0 mg/ml)			
25	0,02	0,50	0,50
	0,05	1,25	1,25
	0,1	2,50	2,50
	0,2	5,0	5,0
30	0,02	0,60	0,60
	0,05	1,50	1,50
	0,1	3,0	3,0
	0,2	6,0	6,0

Tabell 2 Dos och spädningsvolym vid administrering av små morfindoser till vuxna patienter

Dos som ska administreras (mg)	Resulterande dosvolym efter spädning (ml)
Späd 1 ml Lacedor 10 mg/ml i 14 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml) ELLER Späd 0,5 ml Lacedor 20 mg/ml i 14,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml)	
1,0	1,5
0,5	0,75

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lacedor 10 mg/ml: MTnr 63247

Lacedor 20 mg/ml: MTnr 63248

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-05-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-01