

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Morfin Abcur, 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg morfinhydroklorid motsvarande 7,6 mg morfin.

5 ml innehåller 50 mg morfinhydroklorid motsvarande 37,95 mg morfin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar lösning, pH 3-5,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra smärttillstånd

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administrering och dosering ska individualiseras med hänsyn taget till smärtans natur och svårighetsgrad samt patientens allmäntillstånd.

I det enskilda fallet är dosens storlek beroende på patientens ålder, vikt, smärtans svårighetsgrad samt medicinsk och analgetisk historik.

Vuxna: 1-1,5 ml injektionsvätska (10-15 mg morfinhydroklorid) subkutant eller intramuskulärt 1-3 gånger dagligen. Vid brådskande fall kan morfin ges långsamt intravenöst. Morfin Abcur kan även användas som tillsats i kontinuerliga infusioner samt vid patientkontrollerad analgetikaterapi med pump.

Äldre

Försiktighet ska iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Behandlingskontroll

Illamående, kräkningar och obstipation kan ibland motverkas av 0,25-0,5 mg atropin subkutant. Vid gall- och njurstensanfall bör inte enbart morfin ges, eftersom krampen då kan öka. I dessa fall bör morfin ges i kombination med spasmolytika. Andningsdepression kan hävas med naloxon.

Administreringssätt

För subkutan eller intramuskulär användning. Vid brådskande tillfällen kan morfin ges långsamt intravenöst.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Morfin Abcur 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 Morfin Abcur 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:

Morfin Abcur 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 alkohol- eller sömnmedelspåverkan.

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnelaterad 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 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.

Lever och gallvägar

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

Beroendeframkallande medel. Iaktta största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma, övre luftvägsobstruktion, skallskador, hypotension vid hypovolemi, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion, inflammatoriska magsjukdomar, pankreatit, gallvägs- eller uretärspasm och vid behandling av äldre patienter. Försiktighet ska iaktas hos patienter med prostatahypertrofi och myasthenia gravis.

Morfin ska inte användas vid idiopatisk smärta eller vid smärta med psykopatologisk karaktär (relaterad till avsaknad av smärtlindring).

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.

Vid gall- eller njurstensanfall ska inte enbart morfin administreras eftersom det kan öka krampen. I dessa fall ska morfin ges tillsammans med ett spasmolytikum. Efter encefalit kan effekterna av morfin vara förstärkta.

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.

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.

Morfin har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidagonister och ska användas med särskild försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller narkotikamissbruk.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av Morfin Abcur kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Morfin Abcur 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 Morfin Abcur 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.

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

Samtidig användning av Morfin Abcur 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 Morfin Abcur 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).

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

Behandling med MAO-hämmare, 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).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Barbiturater förstärker opiater och opioiders andningsdepressiva effekt. Kombinationen bör därför undvikas.

Rifampicin inducerar metabolismen av oralt morfin så pass kraftigt att högre doser än normalt fordras för analgetisk effekt.

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.

Klomipramin, amitriptylin och nortriptylin förstärker den analgetiska effekten av morfin, antagligen på grund av ökad biotillgänglighet. Dosjustering kan behövas.

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

Serotoninergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med petidin och MAO-hämmare, och kan därför ej uteslutas vid kombinationen morfin och MAO-hämmare.

Mindre mängder alkohol kan dramatiskt förstärka den svagt andningsdepressiva effekten av morfin. Kombinationen ska därför undvikas.

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

Gabapentin

Beakta risken för CNS-symtom vid val av behandling. Överväg att minska gabapentindosen om de två läkemedlen administreras samtidigt. Patienterna bör därför övervakas noggrant för tecken på CNS-depression såsom somnolens, och gabapentin- eller morfindosen ska reduceras i enlighet därmed.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel 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).

Morfin ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt får andra centraldepressiva medel inklusive sömnmedel, generella bedövningsmedel, fenotiaziner, andra lugnande medel, muskelavslappnande medel, antihypertensiva medel och pregabalin. Interaktionseffekter som leder till andningsdepression, hypotoni, djup sedering eller koma kan uppstå om dessa läkemedel tas i kombination med vanliga morfindoser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila män och kvinnor

På grund av de mutagena egenskaperna hos morfin ska läkemedlet inte administreras till fertila män och kvinnor om inte användning av effektiva preventivmedel kan garanteras (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av morfin i gravida kvinnor. Morfin passerar placenta. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Av detta skäl ska morfin endast användas under graviditet om nyttan för modern klart överväger riskerna för barnet.

Långvarig användning av morfin under graviditet kan resultera i neonatal opioidabstinens. Morfin kan förlänga eller förkorta förlossningsarbetet. Morfin kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet om det administreras under förlossningen. Spädbarn vars mödrar har fått opioidanalgetika under den senare delen av graviditeten eller under förlossningen ska övervakas för tecken på andningsdepression eller abstinenssyndrom och (vid behov) behandlas med en specifik opioidantagonist. Särskilt under de 2-3 timmarna före väntad förlossning bör Morfin Abcur administreras endast på strikt indikation och efter en analys där nyttan för modern vägs mot risken för barnet.

Amning

Morfin utsöndras i bröstmjolk där det når högre koncentrationer än i moderns plasma. Eftersom kliniskt relevanta koncentrationer av morfin kan uppnås hos ammande spädbarn rekommenderas inte amning (se avsnitt 5.2).

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av morfin på manlig eller kvinnlig 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

Vid behandling med Morfin Abcur kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Ca 20% av patienterna drabbas av illamående och kräkningar. De flesta biverkningarna är dosberoende.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade i kliniska studier och efter godkännande för försäljning är inkluderade i tabellen nedan. Biverkningarna är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar		Dysfori		Agitation Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering*	Yrsel Svinningskänsla		Kramper Hyperestesi Hyperalgesi (se avsnitt 4.4) Allodyn, Parestesi Hyperhidros
Ögon	Mios			

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat				Palpitationer Bradykardi Takykardi
Blodkärll			Ortostatisk hypotension	
Andningsvägar, bröstorg, mediastinum	Bronkospasm			Andningsdepression**** Central sömnapné
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående** Kräkningar**			Opioidutlösta tarmbesvär Muntorrhet Pankreatit
Lever och gallvägar		Gallvägsspasm		Spasm i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad		Klåda		Diafores Urtikaria Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Njurar och urinvägar	Urinretention	Urinvägsspasm***		
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället				Läkemedelsutsättnings-syndrom (abstinens)
Undersökningar	Ökad frisättning av ADH			

*Sederingen avtar som regel efter några dagars tillförsel.

**Illamående och kräkningar avtar ofta vid längre tids bruk.

***Spasm i gall- och urinvägar kan uppträda hos disponerade personer.

****Den andningsdepressiva effekten är dosberoende och utgör sällan något kliniskt problem.

Tillvänjning och tolerans brukar ej medföra några problem vid behandling av svåra cancersmärter.

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Upprepad användning av Morfin Abcur 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 4.4.

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärter (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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom: Tecken på överdosering är knappnålsstora pupiller, aspirationspneumoni, andningsdepression och lågt blodtryck. Cirkulationsrubbingar och koma kan inträffa i allvarliga fall. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia vid oralt intag. Andningsdepression vid morfinintoxikation kan hävas med naloxon, initialt 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt intravenöst, dosen ökas vid behov successivt.

Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ.

Respiratorbehandling på vid indikation (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan ej ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation. Vätska intravenöst (elektrolytlösning, glukos), blodgaskontroll, acidoskorrektion. Symtomatisk terapi.

Toxicitet: Toxisk dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges vanligen ligga i intervallet 40-60 mg peroralt (30 mg parenteralt). Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Narkotiskt analgetikum, ATC-kod: N02AA01

Morfin är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärtröskeln. Morfin utövar troligen sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Hos äldre patienter tilltar den smärtstillande effekten av morfin. Till morfinets centralnervösa effekter hör även andningsdepression, psykiska symtom, illamående och kräkning, mios samt frisättning av antidiuretiskt hormon. Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen. Denna effekt kan leda till andningsinsufficiens hos patienter med nedsatt ventilationsförmåga till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra farmaka. Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta. Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Bland psykiska symtom förekommer eufori, men också nedstämdhet liksom sömn-, koncentrations- och minnesstörningar. Genom stimulering av dopaminreceptorer i "triggerzonen" i förlängda märgen kan illamående och kräkningar förekomma. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer vid morfinbehandling. Morfin ökar tonus i den glatta muskulaturen i mag-tarmkanalen. Detta leder till obstipation genom förlångsammad passage av födan genom mag-tarmkanalen. Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar, varför morfin är mindre lämpligt vid gallvägs- eller uretärspasm.

Morfin har beroendeframkallande egenskaper och tolerans kan utvecklas mot morfineffekterna. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

M6G, en huvudmetabolit till morfin, har farmakologiska effekter som inte går att skilja från dem hos morfin. Under kronisk behandling bidrar det med en betydande del av de analgetiska effekterna av morfin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal koncentration i blodet uppnås inom 10-20 minuter.

Distribution

Distributionsvolymen är ca 3 L/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35%. Clearance är ca 24 ml/min*kg och halveringstiden är ca 2-3 timmar.

Metabolism

Morfin har ej dosberoende kinetik. De viktigaste metaboliterna är morfin-3-glukuronid (saknar analgetisk effekt) samt morfin-6-glukuronid (mer potent än morfin själv). Morfin och dess metaboliter genomgår enterohepatisk cirkulering.

Eliminering

Eliminationen av morfin sker främst genom glukuronidering och utsöndringen av oförändrat morfin i urinen utgör <0,1%.

Den biologiska tillgängligheten kan öka vid levercancer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Inga långtidsstudier på djur avseende tumorigen potential för morfin har utförts. Effekter på gentoxicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet har observerats i prekliniska studier.

Mutagen och tumorigen potential

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. Morfin ska således betraktas som en mutagen substans och en sådan effekt kan också antas hos människor.

Reproduktionstoxicitet

Djurstudier visade en potential för skada hos avkomman under hela dräktigheten (CNS-missbildning, tillväxthämning, testikelatrofi, förändringar i signalsubstanssystem och beteendemönster, beroende). Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor. Dessutom hade morfin en effekt på hanarnas sexuella beteende och fertilitet i olika djurarter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (*för pH-justering*)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Fysiokemisk inkompatibilitet (bildning av utfällningar) har påvisats mellan lösningar av morfinsulfat och 5-fluorouracil.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara glasampuller 5x1 ml, 10x1 ml och 10x5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Stänk på huden och i ögonen kan ge sveda, rodnad och klåda. Undvik direktkontakt med produkten.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45658

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-06-14 / 2017-06-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-27