

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Morfin Alternova 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg morfinhydroklorid motsvarande 3,8 mg morfin.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 70,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, ovala och bikonvexa tabletter med brytskåra på båda sidor, 9 x 4 mm, märkta "5".

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår opioidkänslig smärta, såsom smärta vid cancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

På grund av stora skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, smärtintensitet, smärtgenes, eventuellt tolerans och ålder skall doseringen av Morfin Alternova tabletter individualiseras.

Rekommenderad dos vid morfinbehandlingens påbörjande är 5-10 mg 4-6 gånger dagligen.

Om detta inte ger tillräcklig smärtlindring kan dosen behöva ökas till 10-30 mg 4-6 gånger dagligen eller i undantagsfall ännu högre. Doseringsintervallet bör vara 4-6 timmar.

Morfin Alternova tabletter kan även lösas i vatten.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion samt äldre:

Försiktighet skall iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av äldre patienter samt vid behandling av patienter med nedsatt lever- och njurfunktion, se avsnitt 5.2.

Behandlingskontroll

Obstipation och illamående bör förebyggas genom samtidig tillförsel av laxantia respektive antiemetika.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Morfin Alternova 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 Alternova 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 Alternova 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

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

Samtidig användning av Morfin Alternova 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 Morfin Alternova 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).

Beroende och utsättningssymtom (abstinens)

Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. 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.

Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma, obstruktion i övre luftvägarna, skallskador, peritonealdialys, hypotension vid hypovolemi, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion, inflammatoriska magsjukdomar, pankreatit, gallvägs- eller uretärspasm och vid behandling av äldre patienter.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

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 vasoocklusiv 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.

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.

Rifampicin

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

Morfin skall inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

Behandling med MAO-hämmare, se 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”.

En ökad risk för andningsdepression finns vid behandling av äldre patienter.

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 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.

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)

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Morfin ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt får andra centraldepressiva medel, bland annat andra opioider, 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.

Mindre mängder alkohol

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

Antacida

Samtidig administrering kan resultera i snabbare frisättning av morfin, varför medlen bör ges med minst 2 timmars mellanrum.

MAO-hämmare

MAO-hämmare kan potentiera effekten av morfin (andningsdepression och hypotension). Serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med petidin och MAO-hämmare, och kan därför ej uteslutas vid kombinationen morfin och MAO-hämmare.

Kombinationen kan kräva dosanpassning

Rifampicin

Rifampicin minskar plasmakoncentrationen av oralt morfin så pass kraftigt att högre doser än normalt fordras för analgetisk effekt (se avsnitt 4.4).

P2Y12-hämmare

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.

Amitriptylin, klomipramin samt nortriptylin

Amitriptylin, klomipramin samt nortriptylin förstärker den analgetiska effekten av morfin. Dosjustering kan behövas.

Kombinerade morfinagonister/-antagonister

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

Den kliniska betydelsen av kombination är oklar

Baklofen

Kombinationen morfin och intratekalt givet Lioresal orsakade blodtryckssänkning hos en patient. Risken för att denna kombination kan orsaka apné eller andra CNS symptom kan inte uteslutas.

Hydroxizin

Samtidig administrering av hydroxizin och morfin kan genom en additiv effekt öka CNS-depression och dåsigheit. Överväg byte till icke sedativ antihistamin.

Metylfenidat

Metylfenidat kan öka den analgetiska effekten av morfin. Vid samtidig behandling bör man överväga att sänka dosen av morfin.

Nimodipin

Nimodipin kan öka den analgetiska effekten av morfin. Vid samtidig behandling bör man överväga att sänka dosen av morfin.

Ritonavir

Morfinnivåer kan minska beroende på induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare (boostare) av andra proteashämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Analgetika av morfintyp kan förorsaka neonatal andningsdepression. Under 2-3 timmar före väntad förlossning bör dessa preparat ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot riskerna för barnet. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas. 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.

Amning

Administrering till ammande mödrar rekommenderas inte då morfin passerar över i modersmjölk.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Morfin Alternova har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med Morfin Alternova kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är obstipation och illamående samt sedering. Obstipation förekommer hos nästan samtliga patienter, illamående hos ca 30 % av uppegående patienter.

I tabellen nedan är alla biverkningar klassificerade efter organsystem och frekvens.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktoida reaktioner.
Endokrina systemet	Ökad ADH-frisättning.			
Psykiska störningar		Dysfori.		Eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar, beroende.
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering.	Andningsdepression, yrsel, desorientering.		Kramper, allodyni, hyperalgesi (se

				avsnitt 4.4), hyperhidros.
Ögon	Mios.			
Hjärtat			Palpitation, takykardi, synkopé.	
Blodkär			Ortostatisk hypotension, hypertension, hypotension, perifert ödem.	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Bronkokonstriktion.		Central sömnapné
Magtarmkanalen	Obstipation, illamående, kräkningar.			Muntorrhet. Pankreatit
Lever och gallvägar		Gallvägsspasm.		Spasm i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad		Klåda.		Urtikaria. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Myokloni.
Njurar och urinvägar	Urinretention.	Urinvägsspasm.		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Omtöckning.		Läkemedelsutsät- tningssyndrom (abstinens).

Beskrivning av valda biverkningar

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 cancersmärtor.

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Upprepad användning av Morfin Alternova 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).

Symtom på läkemedelsutsättning

- Dysfori
- Ångest/oro

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. 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:

4.9 Överdoser

Symptom vid överdosering:

Typisk symptomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression, maximalt miotiska pupiller. Hypotoni. Blek, fuktig hud. Aspirationspneumoni. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt, lungödem. Acidosis, kramper (framförallt hos barn), eventuellt hypokalemi och hypokalcemi. Illamående, kräkningar, obstipation. Vid allvarlig förgiftning, risk för hjärtmuskelskada, rhabdomyolys och njursvikt.

Behandling av överdosering:

Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia.

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. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: narkotiskt analgetikum, ATC-kod: N02AA01

Verkningsmekanism

Morfin är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtpplevelse 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 symptom, illamående och kräkning, mios samt frisättning av antidiuretiskt hormon.

Farmakodynamisk effekt

Morfin metaboliseras via konjugering till de 2 huvudmetaboliterna morfin-6-glukuronid (M6G) och morfin-3-glukuronid (M3G). Små mängder av morfin-3,6-diglukuronid kan också bildas. M3G har liten affinitet till opioidreceptorer, dvs ingen dokumenterad analgetisk effekt, men kan bidra till excitatorisk effekt. M6G är dubbelt så potent som morfin vid systemisk tillförsel, och de farmakologiska effekterna av M6G kan inte särskiljas från morfinets. Vid kronisk administrering står det för en signifikant andel av morfinets analgetiska effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

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. En ökad risk för andningsdepression finns vid behandling av äldre patienter.

Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta. Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Morfin har ej dosberoende kinetik.

Absorption

Maximal analgetisk effekt uppnås inom 1-2 timmar.

Morfin absorberas väl från mag-tarmkanalen men genomgår en omfattande och variabel första passagemetabolism. Biotillgängligheten för orala morfinberedningar är ca 30 %, men varierar vanligtvis mellan 10 och 50 %. Den biologiska tillgängligheten kan öka vid levercancer.

Distribution

Distributionsvolymen är ca 3 L/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35 %. Clearance är ca 24 ml/min per kg.

Metabolism

Morfin metaboliseras i levern till de 2 huvudmetaboliterna morfin-3-glukuronid (saknar analgetisk effekt men kan bidra med excitatoriska effekter) samt morfin-6-glukuronid (M6G) (mer potent än morfin själv). Små mängder av morfin-3,6-diglukuronid kan också bildas. 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 %. M6G utsöndras via urinen, vilket gör att M6G kan ackumuleras vid nedsatt njurfunktion. Nedsatt lever- och njurfunktion påverkar eliminationen av substansen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Gelatin

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.

Burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/Alu): 10 och 30 tabletter.

Burk (HDPE) med barnskyddande lock (HDPE): 50, 100 och 150 tabletter (150 tabletter endast för dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59121

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-02-05 / 2025-02-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-25