

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Morfin Meda 10 mg tabletter

Morfin Meda 20 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Morfinhydroklorid 10 mg motsvarande morfin 7,6 mg

Morfinhydroklorid 20 mg motsvarande morfin 15,2 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Egenskaper hos läkemedelsformen:

10 mg: vita, kupiga med brytskåra, diameter 8 mm, märkta MO inom bågar.

20 mg: vita, runda, lågkupiga med brytskåra, diameter 8 mm, märkta MR inom bågar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår opioidkänslig smärta, såsom smärta vid cancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av stora skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, smärtintensitet, smärtgenes, eventuell tolerans och ålder skall doseringen av Morfin Meda tabletter individualiseras. Försiktighet skall iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av äldre patienter samt vid behandling av patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.

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 Meda tabletter kan lösas i vatten då en icke smaksatt lösning önskas.

Behandlingskontroll

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

Utsättning av behandling

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

4.3 Kontraindikationer

Sekretstagnation, andningsdepression, akut leversjukdom, orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande medel.

Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. 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.

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.

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.

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

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

Risker med samtidig användning av läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel

Samtidig användning av Morfin Meda och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel kan leda till i sederig, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av opioider och barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Morfin Meda samtidigt med barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sederig. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

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 vasookklusiv kris gör att symptomen 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, utmattning, 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.

Beroende och utsättningsymtom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid medlet 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Mindre mängder alkohol

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

Läkemedel såsom, barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel:

Samtidig användning av opioider och läkemedel, såsom barbiturater, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva läkemedel (som andra opioider, lugnande läkemedel eller hypnotika, generella anestetika, fentiaziner, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Antacida

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

MAO-hämmare

MAO-hämmare kan potentiella 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.

Gabapentin

Beakta risken för CNS-symtom i valet av behandling. Om de två läkemedlen ges samtidigt, överväg att minska gabapentindosen. Patienterna ska därför monitoreras noggrant vad avser tecken på CNS-depression, såsom somnolens, och gabapentin- eller morfindosen ska minskas i enlighet därmed.

Amitriptylin, klomipramin samt nortriptylin

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

Kombinerade morfinagonister/-antagonister

Kombinerade morfinagonister/-antagonister (*buprenorfin, nalbufin, 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 symtom kan inte uteslutas.

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 (boostrare) 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 vägts 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 neonatal utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödande 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 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Morfin Meda 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.

Biverkningarna anges nedan efter frekvens och organsystem. Frekvenserna definieras som 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens

anafylaktoida reaktioner

Endokrina systemet

Vanliga

ökad ADH-frisättning

Psykiska störningar

Mindre vanliga

Ingen känd frekvens

dysfori

eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar, hallucinationer, konfusion, beroende

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

Mindre vanliga

Ingen känd frekvens

sedering

andningsdepression, yrsel, desorientering
kramper, allodyni, hyperalgesi (se avsnitt 4.4),
hyperhidros

Ögon

Vanliga:

mios

Hjärtat

Sällsynta

palpitation, takykardi, synkopé

Blodkärl

Sällsynta

ortostatisk hypotension, hypertension, hypotension,
perifert ödem

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga

bronkokonstriktion

Magtarmkanalen

Vanliga

Ingen känd frekvens

obstipation, illamående, kräkningar
muntorrhet

Lever och gallvägar

Mindre vanliga

gallvägsspasm

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga

Ingen känd frekvens

klåda

urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens

myokloni

Njurar och urinvägar

Vanliga

Mindre vanliga

urinretention

urinvägsspasm

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga

Ingen känd frekvens

omtöckning

läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Beskrivning av valda biverkningar

Symtom på läkemedelsutsättning: dysfori, ångest/oro

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 läkemedelsutsättningsyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Ett abstinensyndrom 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, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysf ori, 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

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

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

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

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

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, d v s ingen dokumenterad analgetisk effekt, men kan bidra till excitorisk effekt. M6G är dubbelt så potent som morfin vid systemisk tillförsel, och de farmakologiska effekterna av M6G kan inte särskiljas från morfins. Vid kronisk administrering står det för en signifikant andel av morfins analgetiska effekter.

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 uppgifter

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

Morfins distributionsvolym är ca 3 L/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35 %. Clearance är ca 24 ml/min*kg.

Metabolism

Morfin metaboliseras i levern till de 2 huvudmetaboliterna morfin-3-glukuronid (saknar analgetisk effekt men kan bidra med excitoriska 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 hanrättor..

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, potatisstärkelse, mikrokristallin cellulosa, gelatin, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackningar med 25 och 100 tabletter, endosförpackningar med 49 x 1 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda AB
Box 906
170 09 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 9873
20 mg: 13045

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<i>Datum för det första godkännandet</i>	<i>Datum för den senaste förnyelsen</i>
10 mg: 22 oktober 1982	15 augusti 2006
20 mg: 15 augusti 1996	15 augusti 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-11-02