

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Morphine Unimedic 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 1 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 0,76 mg morfin.

10 ml innehåller 10 mg morfinhydrokloridtrihydrat motsvarande 7,6 mg morfin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se sektion 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Lösningen är genomskinlig.
pH är 4-6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Morphine Unimedic är indikerat för behandling av svår postoperativ och posttraumatisk smärta och svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Administrering och dosering anpassas individuellt med hänsyn taget till smärtans natur och svårighetsgrad samt patientens allmäntillstånd.

I det enskilda fallet är dosen beroende av patientens ålder, vikt, smärtans svårighetsgrad samt medicinsk och analgetisk historik.

Vuxna

Intravenöst: 2,5-15 mg administrerat under 4-5 minuter.

Epiduralt: Initialt upp till 5 mg, vid behov 1-2 mg efter en timme. Upprepas vid behov.

Epidural infusion: Initialt 3,5-7,5 mg per dygn, vid behov ökning med 1-2 mg dygn.

Barn och ungdomar

Intravenöst: Endast när särskilt snabb effekt krävs: 0,05-0,1 mg/kg kroppsvikt, administreras mycket långsamt (spädning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas).

Epiduralt: 0,03-0,05 mg/kg 1-2 gånger dagligen.

Subkutant, intramuskulärt: 0,05-0,2 mg/kg kroppsvikt, upp till var 4:e timme vid behov.

Nyfödda

Intravenöst: Endast när särskilt snabb effekt krävs: 0,025-0,05 mg/kg kroppsvikt, administreras mycket långsamt (spädning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas).

Epiduralt: 0,03-0,05 mg/kg 1-2 gånger dagligen.

Subkutant, intramuskulärt: 0,025-0,05 mg/kg kroppsvikt, upp till var 4:e timme vid behov. För doser som motsvarar väldigt små volymer av Morphine Unimedica rekommenderas spädning med isoton natriumkloridlösning för att säkerställa korrekt dosering.

Vid svår cancerrelaterad smärta kan dosjusteringar göras så länge effekt av morfinet ger verklig farmakologisk analgesi dvs. ej har sederande effekt.

Andningsdepression är ovanlig vid upprepad dosering av epiduralt morfin vid smärtbehandling hos cancerpatienter.

Den ekvianalgetiska dosen av intratekalt morfin är ca 5 gånger lägre än för epiduralt morfin, men data från kliniska studier saknas.

Behandlingskontroll

Andningsunderstödjande behandling och naloxon kan krävas vid andningsdepression. Eftersom den andningsdepressiva effekten kan vara långvarig krävs i enstaka fall upprepad dosering av naloxon. På grund av risken för andningsdepression bör patienter som ges epiduralt morfin för behandling av postoperativ eller traumatisk smärta övervakas noggrant under 8-12 timmar efter sista injektionen. Övervakningsbehovet måste avgöras i varje enskilt fall. Morfinbetingad urinretention kan om så erfordras hävas med naloxon.

Speciella patientgrupper

Försiktighet skall iaktas och den initiala doseringen reduceras vid morfinbehandling av äldre patienter och hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion. Se även avsnitt 4.3 och 4.4.

Pediatrisk population

Pediatrisk regional anestesibehandling skall utföras av kvalificerad vårdpersonal med vana att hantera denna patientgrupp och teknik.

Administreringssätt

Innan subkutana och intramuskulära doser som motsvarar väldigt små volymer administreras till ett nyfött barn ska Morphine Unimedica spädas för att undvika doseringsfel. Isoton natriumkloridlösning bör användas. Spädning motsvarande en administrationsvolym över 2 ml ska undvikas.

Vid epidural användning är det lämpligt att med sedvanlig teknik försäkra sig om att administrering av morfin sker i epiduralrummet. Såväl effekt som risken för biverkningar förstärks signifikant om Morphine Unimedica av misstag administreras intratekalt.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Morphine Unimedica 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 Morphine Unimedica 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:

Morphine Unimedic 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
- Generella kontraindikationer relaterade till epidural administration ska övervägas

4.4 Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande. Var mycket försiktig vid förskrivning av detta läkemedel.

Patienten kan utveckla tolerans mot morfin vid långvarig användning och gradvis högre doser kan krävas för att uppnå önskad analgetisk effekt. Det kan även förekomma korstolerans med andra opioider.

Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma, skallskador, hypotoni vid hypovolemi, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion, inflammatoriska magsjukdomar, pankreatit, gallvägsspasm, uretärspasm och vid behandling av äldre patienter.

Morfin ska inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

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

Det finns en ökad risk för andningsdepression 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.

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

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).

Förstoppning

Förstoppning är en vanlig biverkan av morfin. Användning av laxermedel ska övervägas vid användning av Morphine Unimedic.

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, 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.

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

Samtidig användning av Morphine Unimedic 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 Morphine Unimedic 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).

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 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.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

Utsättningssymtom (abstinens)

Risken för utsättningssymtom (abstinens) 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.

Pediatrisk population

Andningsdepression utgör en risk för alla barn. Nyfödda barn (speciellt de som andas spontant) kan ha en ökad känslighet. Använd intravenöst morfin med särskild försiktighet hos barn under ett års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen 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 skall därför undvikas.

MAO-hämmare

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

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.

Följande kombinationer kan kräva dosanpassning

Rifampicin

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

Diklofenak

Diklofenak kan öka den analgetiska effekten av morfin, vilket visats i en studie med 120 kvinnor som erhöll epiduralt morfin.

Amitriptylin, klomipramin och nortriptylin

Amitriptylin, klomipramin och 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.

För följande kombinationer är den kliniska betydelsen oklar

Baklofen

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

Hydroxyzin

Samtidig administrering av hydroxyzin och morfin kan genom en additiv effekt ge en ökad CNS-depression och dåsighet. 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

Morfinnivåerna kan, på grund av induktion av glukuronidering, minska vid samtidigt administrering av ritonavir givet som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare (boostare) av andra proteashämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Män och kvinnor i fertil ålder

På grund av morfinets mutagena egenskaper ska det inte ges till fertila män och kvinnor utan att effektiva preventivmedel används (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användning av morfin hos gravida kvinnor. Morfin passerar placentan. Data från djurstudier har visat reproduktionsstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Av denna orsak ska morfin endast ges under graviditet när fördelarna för modern tydligt överväger risken för fostret.

En längre tids användning av morfin under graviditet kan resultera i neonatal opioidabstinens. Morfin kan förlänga eller förkorta förlossningsförloppet. Morfin kan orsaka andningsdepression hos neonatala barn om det administreras under förlossningen. Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatal utsättningssyndrom (abstinens) och andningsdepression. Behandlingen kan bestå av en opioid (utsättningssyndrom), en opioidantagonist (andningsdepression) och understödande vård. Särskilt under 2-3 timmar före väntad förlossning bör morfin endast administreras på strikt indikation och efter en analys av moderns nytta vägt mot riskerna för barnet.

Amning

Morfin utsöndras i bröstmjolk, där det når högre koncentrationer än i moderns plasma. Då kliniskt relevanta koncentrationer kan uppnås hos ammande barn, avråds från amning (se avsnitt 5.2).

Fertilitet

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

Morphine Unimedic har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Morphine Unimedic kan försämra reaktionsförmågan.

4.8 Biverkningar

Cirka 20% av patienter drabbas av illamående och kräkningar. De flesta biverkningarna är dosberoende.

Biverkningarna nedan anges efter frekvens och organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemsjukdomar

Ingen känd frekvens: anafylaktoida reaktioner

Endokrina systemet

Vanliga: ökad ADH-frisättning

Psykiatriska sjukdomar

Mindre vanliga: dysfori

Ingen känd frekvens: eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar, hallucinationer, förvirring, beroende

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: PaCO₂-stegring, sedering

Mindre vanliga: andningsdepression, desorientering, dåsighet, yrsel, huvudvärk, omtöckning, dysfori

Ingen känd frekvens: kramper, allodyni, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros

Ögon

Vanliga: mios

Hjärtsjukdomar

Sällsynta: palpitation, takykardi

Vaskulära sjukdomar

Sällsynta: ortostatisk hypotension, hypertension, hypotension, perifert ödem, svimning

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Mindre vanliga: bronkokonstriktion

Ingen känd frekvens: central sömnapné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, förstoppning

Ingen känd frekvens: muntorrhet, pankreatit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: gallväggsspasm
Ingen känd frekvens: spasm i Oddis sfinkter

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad
Vanliga: klåda
Ingen känd frekvens: akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Ingen känd frekvens: myokloni

Njur- och urinvägssjukdomar
Vanliga: urinretention
Mindre vanliga: urinvägsspasm

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe
Mindre vanliga: yrsel
Ingen känd frekvens: läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)
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 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.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Morphine Unimedica 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).

Andningsdepression är långsamt insättande och mest påtagligt 5-8 timmar efter injektion. Samtidig administrering av parenterala narkotikaklassade substanser kan öka frekvensen av biverkningar och förstärka den andningsdepressiva effekten. Vid postoperativ användning bör risken för sen andningsdepression särskilt observeras. Vid behandling av t ex cancerpatienter som tidigare behandlats med morfin är risken för andningsdepression mycket liten.

Med avseende på biverkningar vid epidural morfinbehandling ses pruritus medan det ej förefaller ge samma tendens till illamående och kräkningar, gall- och urinvägsspasm och sedation, som ekvianalgetiska doser av intramuskulärt morfin. Epiduralt morfin ger däremot en ökad frekvens av urinretention genom att relaxera detrusormuskeln med efterföljande ökad blåskapacitet.

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid överdosering

Symtom på överdos inkluderar knappnålshuvudstora miotiska pupiller, andningsdepression och hypotoni. Cirkulationsrubbningar och koma kan inträffa i svåra fall. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens. Aspirationspneumoni.

Typisk symptomtriad: 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, förstoppning. Vid allvarlig förgiftning risk för hjärtmuskelskada, rhabdomyolys och njursvikt.

Behandling av överdosering

Andningsdepression vid morfinintoxikation kan hävas med naloxon, initialt 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt intravenöst, dosen ökas successivt vid behov. Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ.

Respiratorbehandling 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 and 30 mg parenteralt. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, opiater ATC-kod: N02AA01

Latenstid och duration

Latenstiden för att uppnå analgetisk verkan är ca 10 minuter och tiden till full effekt är ca 45-60 minuter efter injektion. Epiduralt administrerat morfin är en långverkande analgesimetod avsedd för epidural administrering lumbalt eller torakalt. Jämfört med parenteralt administrerat morfin erhålls en effektivare smärtlindring med längre effektduration vid smärta från thorax, buk och nedre extremiteterna. Medeldurationen för effekt vid dosering 4 mg morfin epiduralt är ca 10-12 timar vid postoperativ smärta. Behandlingseffekten liksom analgesins duration varierar med utförd typ av kirurgi. Vid behandling av svår opioidkänslig smärta, t ex vid cancer, kan den analgetiska effekten av ovanstående dos vara lägre och med kortare duration.

Verkningsmekanism

Morfin har en agonistisk effekt på opioidreceptorer. Den kraftiga analgetiska effekten beror på en förändrad smärtupplevelse och delvis på en höjning av smärtröskeln. Epiduralt administrerat morfin utövar troligen sin huvudsakliga effekt direkt på opiatreceptorer i ryggmärgen och åstadkommer en selektiv hämning av smärtimpulsen till centrala nervsystemet (CNS). Analgesin är segmentell, dock ej renodlat, och fri från motorisk, sensorisk eller sympatisk blockad.

Metaboliter

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.

Andningsdepression

Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på andningscentrum i förlängda märgen, men även på att andningssvaret på låg syrgastension är hämmad. De andningsdepressiva effekterna av epiduralt morfin betingas huvudsakligen av kraniell CSF-transport från injektionsstället. Läkemedlet kan därvid nå vitala centra i förlängda märgen. Hos patienter med normal ventilationsförmåga har en epidural dos på 2-5 mg morfin liten betydelse i detta avseende. En ökad risk för andningsdepression finns vid behandling av äldre patienter, särskilt vid tillförsel av andra narkotiska analgetika och vid upprepade epidurala doser. Risk för andningsdepression föreligger även vid behandling av patienter med kronisk andningssjukdom och patienter med högt intrakraniellt tryck.

Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta.

Vid andningspåverkan kan andningsunderstödjande behandling och tillförsel av naloxon krävas. Eftersom den andningsdepressiva effekten kan vara långvarig krävs i enstaka fall upprepad dosering av naloxon.

Tolerans

Vid upprepad dosering av morfin epiduralt hos djur noteras minskad effekt i experimentella system för utvärdering av analgesi. Erfarenheterna kring toleransutveckling hos människa är dock ännu begränsade, men toleransutveckling kan förekomma. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

Den ekvianalgetiska dosen av intratekalt morfin är ca 5 gånger lägre än för epiduralt morfin, men systematiska studier saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Morfin har inte en dosberoende kinetik.

Absorption

Maximal koncentration i blod nås inom 10-20 minuter. Epiduralt administrerat morfin absorberas signifikant till det systemiska kretsloppet. Morfinets biotillgänglighet kan öka hos patienter med levercancer.

Nyfödda har reducerad kapacitet att metabolisera morfin. Äldre barn har troligen signifikant lägre morfin- och metabolitkoncentrationer i plasma jämfört med vuxna som givits en jämförbar dos/kg.

Distribution

Morfins distributionsvolym är ca 3 l/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35%. Clearance är ca 24 mg/min*kg och halveringstiden i plasma och cerebrospinalvätska (CSF) är 2-4 timmar efter epidural administrering.

Metabolism, Eliminering

Morfin metaboliseras i levern till de två huvudmetaboliterna morfin-3-glukuronid (saknar analgetisk effekt men kan bidra med exitatoriska effekter) samt morfin-6-glukuronid (M6G) (mer potent än själva morfinet). Små mängder av morfin-3,6-diglukuronid kan också bildas. Morfin och dess metaboliter genomgår enterohepatisk cirkulering. Eliminationen av morfin sker främst genom glukuronidering och utsöndring 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

Data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering visar inte några särskilda risker för människa. Det har inte genomförts några långsiktiga djurstudier på den tumorogena potentialen hos morfin. Effekter i icke kliniska studier observerades med avseende på genotoxicitet och toxicitet vid reproduktion och utveckling.

Mutagen och cancerogen potential

Det finns tydliga positiva resultat rörande mutagenicitet, vilka indikerar att morfin har enklasterogen effekt och att denna effekt även påverkar könsceller. Därför betraktas morfin som en mutagen substans och denna effekt kan inte uteslutas hos människa.

Reproduktionstoxicitet

Djurstudier indikerar en potentiell negativ effekt på avkomman under dräktigheten (missbildningar i CNS, tillväxthämning, testisatrofi, förändringar i signalsubstanssystem och beteendemönster, beroende). Morfin hade dessutom en effekt på hanars sexuella beteende och fertilitet hos olika djurarter. Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Produkten ska användas omedelbart efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullen i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasampull 10 x 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Stänk på huden och i ögonen kan orsaka smärta, rodnad och klåda. Undvik direktkontakt med läkemedlet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Unimedic Pharma AB
Box 6216
102 34 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56117

9. DATUM FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2018-04-06

Förnyat godkännande: 2023-02-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-25