

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nifrom, 10 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Morfinhydroklorid 10 mg/ml motsvarande morfin 7,6 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar lösning, pH 3-5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra smärttillstånd.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

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) subkutan eller intramuskulärt 1-3 gånger dagligen. Vid brådskande fall kan morfin ges långsamt intravenöst. Nifrom kan även användas som tillsats i kontinuerliga infusioner samt vid patientkontrollerad analgetikaterapi med pump.

Behandlingskontroll

Illamående, kräkningar och obstipation kan ibland motverkas av 0,25-0,5 mg atropin subkutan. 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

Intramuskulär, subkutan eller intravenös administrering.

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

Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma, skallskador, 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Barbiturater

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

Mindre mängder alkohol

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

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.

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, antagligen på grund av ökad biotillgänglighet. 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.

Bensodiazepiner

Kombinationen kan öka sedation hos patient. Bensodiazepiner kan förstärka opiaters andningsdepressiva effekt vilket bör beaktas.

Hydroxizin

Samtidig administrering av hydroxizin och morfin kan genom en additiv effekt öka 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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Nifrom 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.

Endokrina systemet:

Vanliga (>1/100, <1/10): ökad ADH-frisättning.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): dysfori.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar. Hallucinationer, konfusion.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga (>1/100, <1/10): sederig, yrsel.

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): desorientering, andningsdepression

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): kramper.

Ögon:

Vanliga (>1/100, <1/10): mios.

Hjärtat:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000): palpitation, takykardi, synkopé

Blodkärl:

Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000): ortostatisk hypotension, hypertension, hypotension, perifert ödem,.

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): bronkokonstriktion.

Magtarmkanalen:

Vanliga (>1/100, <1/10): obstipation, illamående, kräkningar.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): muntorrhet.

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): gallvägsspasm.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): klåda

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): myokloni

Njurar och urinvägar:

Vanliga (>1/100, <1/10): urinretention.

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): urinvägsspasm.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): omtöckning.

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.

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 Överdosering

Symptom vid överdosering: Tecken på överdosering är knappnålsstora pupiller, andningsdepression och lågt blodtryck. Cirkulationsrubbingar och koma kan inträffa i allvarliga fall.

Behandling av överdosering: 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 smärstillande 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 . 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 andningsunderstödande 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 morfíneffekterna. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximal koncentration i blodet uppnås inom 10-20 minuter.

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. 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. 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

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Data saknas.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller (typ 1) 5x1ml, 10x1ml och 10x5ml.

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 skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Fraz. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45659

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-06-14 /

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2015-06-02