FASS

Morfin Meda

Meda

Tablett 10 mg

Avregistreringsdatum: 2022-09-15 (Tillhandahålls ej) (vit, kupig med brytskåra, märkt MO inom bågar, Ø8 mm)

Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Narkotiskt analgetikum

Aktiv substans:
Morfin

ATC-kod:
N02AA01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:
Morfin Meda tablett 10 mg och 20 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-11-06.

Indikationer

Svår opioidkänslig smärta, såsom smärta vid cancer.

Kontraindikationer

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

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

Dosering

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 iakttagas 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.

Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande medel.
Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Dos en 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 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, muskelavslappnande läkemedel, lugnande antihistaminer) eller liknande läkemedel kan leda till sedering, 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 sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se Interaktioner).

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom
Ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sickelcellsjukdom 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.

Beroende och utsättningssymtom (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 Biverkningar.

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

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 Interaktioner).

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 barbiturat er, 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 Varningar och försiktighet).

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.

P2Y12-hämmare
En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y12-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsydrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och kan vara tillämplig för andra

opioider. Den klinisk relevansen är okänd, men data indikerar potentiellt minskad effekt av P2Y12-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y12-hämmare samtidigt (se Varningar och försiktighet). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y12-hämning anses vara avgörande, kan användning av parenteral P2Y12-hämmare övervägas.

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 symptom 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.

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 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 Prekliniska
säkerhetsuppgifter).

Trafik

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

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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 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	dysfori
Ingen känd frekvens	eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar, hallucinationer, konfusion, beroende
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	sedering
Mindre vanliga	andningsdepression, yrsel, desorientering
Ingen känd frekvens	kramper, allodyni, hyperalgesi (se Varningar och försiktighet), 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	obstipation, illamående, kräkningar
Ingen känd frekvens	muntorrhet
Lever och gallvägar	

Mindre vanliga	gallvägsspasm
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	klåda
Ingen känd frekvens	urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	myokloni
Njurar och urinvägar	
Vanliga	urinretention
Mindre vanliga	urinvägsspasm
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Mindre vanliga	omtöckning
Ingen känd frekvens	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 cancersmärtor.

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, Varningar och försiktighet.
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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symptom vid överdosering: Typisk symtomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression, maximalt miotiska pupiller. Hypotoni. Blek, fuktig hud. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetslöshet, cirkulationssvikt, lungödem. Acidos, 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.

Farmakodynamik

Morfin är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärttröskeln. 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 morfinets 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 opiodreceptorer, d v s ingen dokumentrad 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.

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.

Farmakokinetik

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 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.

Prekliniska uppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Morfinhydroklorid 10 mg motsvarande morfin 7,6 mg
Morfinhydroklorid 20 mg motsvarande morfin 15,2 mg

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 114 mg respektive 109 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, potatisstärkelse, mikrokristallin cellulosa, gelatin, magnesiumstearat.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Morfin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av morfin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att morfin är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Morfin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1,5*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 0.0060 µg/L

Where:
A = 40.08 kg (total sold amount API of morphine hydrochloride (trihydrate) and morphine sulfate (pentahydrate) in Sweden year 2020, data from IQVIA) (Ref. 1)
R = removal rate = 0% (no data available)
P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^6$
V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 2)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 2)

Ecotoxicology

No ecotoxicological data available.

Degradation

No degradation data available

Bioaccumulation

An experimentally derived Log P_{ow} of 0.89 (unknown method) (Ref. 3) indicates that morphine has a low potential for bioaccumulation.

Log P_{ow} < 4 which justifies use of the phrase “Morphine has low potential for bioaccumulation”.

Excretion (metabolism)

Elimination of morphine occurs mainly through glucuronidation, and excretion of unchanged morphine in urine constitutes <0.1%. Morphine-6-glucoronide is excreted via urine, which means that morphine-6-glucoronide may accumulate in case of impaired renal function. Impaired hepatic and renal function affects elimination of the substance. (Ref. 4)

References:

1. Data from IQVIA ”Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2021 (data 2020)”.
2. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Ver 2.1, 2011
3. Avdeef A., et al. (1996), ChemID+, US National Library of Medicine, National Institutes of Health
4. SPC (Summary of Product Characteristics) Morfin Meda, 2018-11-02, FASS.se.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
5 år

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 10 mg (vit, kupig med brytskåra, märkt MO inom bågar, Ø8 mm)

Tablett 20 mg (vit, rund, lågkupig med brytskåra, märkt MR inom bågar, Ø8 mm)