

## Morfin Epidural Meda



### Meda

Injektionsvätska, lösning 0,4 mg/ml

Avregistreringsdatum: 2022-09-28 (Tillhandahålls ej) (Klar färglös till nästan färglös vätska)



Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Narkotiskt analgetikum för epidural injektion

### Aktiv substans:

Morfin

### ATC-kod:

N02AA01

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

Läs mer om avregistrerade läkemedel

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

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-15.

## Indikationer

Injektionsvätska 0,4 mg/ml: Postoperativ och posttraumatisk smärtlindring.

Injektionsvätska 0,4 mg/ml och 10 mg/ml: 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 avsnitt Innehåll.

## Dosering

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

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.

#### *Postoperativ och posttraumatisk smärtlindring.*

*Vuxna:* Initialt kan vid behov upp till 5 mg morfinhydroklorid ges. Vid behov kan en dos om 2-4 mg morfinhydroklorid ges när effekten av första dosen avklingat, vilket vanligtvis sker efter 6-24 timmar.

#### *Kroniska smärttillstånd.*

Från 2 mg och uppåt. Doskorrigeringar kan ske så länge som effekten av morfinet ger en äkta farmakologisk analgesi, det vill säga ej har sövande effekt.

Vid upprepad dosering av epiduralt morfin för att behandla smärta hos cancerpatienter är andningsdepression ovanligt.

Observera att Morfin Epidural Meda 10 mg/ml endast är avsedd för behandling av kroniska smärttillstånd, t ex i samband med cancer, när höga doser morfin krävs.

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

#### *Behandlingskontroll*

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.

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 för varje enskilt fall.

Morfinbetingad urinretention kan om så erfordras hävas med naloxon.

Det är lämpligt att med sedvanlig teknik försäkra sig om att administrering av morfin sker i epiduralrummet. Skulle Morfin Epidural Meda av misstag ges intratekalt är såväl effekt som risken för biverkan väsentligt förstärkt.

#### *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. 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 ureterspasm och vid behandling av äldre patienter.

Morfin skall inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

Behandling med MAO-hämmare, se Interaktioner 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 Epidural 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 Epidural 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 avsnitt Interaktioner).

#### *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.

#### *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 avsnitt Biverkningar.

#### 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 Interaktioner).

#### *Natriuminnehåll*

Morfin Epidural Meda, 0,4 mg/ml innehåller 35 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,8 % av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Morfin Epidural Meda, 10 mg/ml innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Morfin Epidural Meda, 10 mg/ml innehåller 30 mg natrium per 10 ml ampull, motsvarande 1,5 % av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## Interaktioner

### Kombinationen bör 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 Varningar och försiktighet).

### *Mindre mängder alkohol*

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

### *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.

### *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 Varningar och försiktighet). 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.

### Kombinationen 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, visat i en studie med 120 kvinnor som erhållit epiduralt morfin. Dosen av morfin kan därmed behöva justeras.

### *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 neonatal utsättningsyndrom (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 Prekliniska uppgifter, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

## **Trafik**

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

## Biverkningar

Ca 20% av patienterna drabbas av illamående och kräkningar. De flesta biverkningarna är dosberoende.

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).

|                                                |                                                                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Immunsystemet</i>                           |                                                                                           |
| Ingen känd frekvens                            | anafylaktoida reaktioner                                                                  |
| <i>Endokrina systemet</i>                      |                                                                                           |
| Vanliga                                        | ökad ADH-frisättning                                                                      |
| <i>Psykiska störningar</i>                     |                                                                                           |
| Mindre vanliga                                 | dysfori                                                                                   |
| Ingen känd frekvens                            | eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar, hallucinationer, konfusion, beroende |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>      |                                                                                           |
| Vanliga                                        | PaCO <sub>2</sub> -stegring, sedering                                                     |
| Mindre vanliga                                 | andningsdepression, desorientering, dåsighet, yrsel, huvudvärk, omtöckning, dysfori       |
| Ingen känd frekvens                            | kramper, allodyni, hyperalgesi (se avsnitt Varningar och försiktighet), hyperhidros       |
| <i>Ögon</i>                                    |                                                                                           |
| Vanliga                                        | mios                                                                                      |
| <i>Hjärtat</i>                                 |                                                                                           |
| Sällsynta                                      | palpitation, takykardi                                                                    |
| <i>Blodkär</i>                                 |                                                                                           |
| Sällsynta                                      | ortostatisk hypotension, hypertension, hypotension, perifert ödem, synkopé                |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |                                                                                           |
| Mindre vanliga                                 | bronkokonstriktion                                                                        |
| <i>Magtarmkanalen</i>                          |                                                                                           |
| Vanliga                                        | illamående, kräkningar, obstipation                                                       |
| Ingen känd frekvens                            | muntorrhet                                                                                |
| <i>Lever och gallvägar</i>                     |                                                                                           |
| Mindre vanliga                                 | gallvägsspasm                                                                             |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                 |                                                                                           |

|                                                                    |                                          |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Vanliga                                                            | klåda                                    |
| Ingen känd frekvens                                                | urtikaria                                |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>                        |                                          |
| Ingen känd frekvens                                                | myokloni                                 |
| <i>Njurar och urinvägar</i>                                        |                                          |
| Vanliga                                                            | urinretention                            |
| Mindre vanliga                                                     | urinvägsspasm                            |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> |                                          |
| Ingen känd frekvens                                                | läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens) |

### Beskrivning av valda biverkningar

*Symtom på läkemedelsutsättning: dysfori, ångest/oro*

Andningsdepression är långsamt insättande och mest påtaglig 5-8 timmar efter injektion.

Samtidig administrering av parenterala narkotika kan öka frekvensen biverkningar och kan 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.

Biverkningsmässigt ses vid epidural morfinbehandling förekomst av pruritus medan morfin administrerat epiduralt ej synes ge samma tendens till illamående och kräkningar, gall- och urinvägsspasm och sedation, som ekvianalgetiska doser av intramuskulärt morfin. Epiduralt morfin ger däremot en höjd frekvens av urinretention genom att relaxera detrusormuskeln med påföljande ökad blåskapacitet.

### 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 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](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

## Överdoser

*Symtom vid överdosering:* Typisk symtomtriad: sänkt medvetandegrad, uttalad andningsdepression, maximalt miotiska pupiller. Hypotoni. Blek, fuktig hud. Vid höga doser cyanos, areflexi, andningsstillestånd, medvetelslöshet, 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 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.

## 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.

Epiduralt givet morfin är en långverkande analgesimetod avsedd för epidural administrering lumbalt eller torakalt. Jämfört med parenteralt administrerat morfin erhålles en effektivare smärtlindring med längre effektduration vid smärta från thorax, abdomen och nedre extremiteterna. Latenstiden för att uppnå analgetisk verkan är ca 10 minuter och tidpunkten för full effekt cirka 45-60 minuter efter injektion.

Medeldurationen för effekten vid doseringen 4 mg morfin epiduralt är ca 10-12 timmar 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 på ovanstående dos vara lägre och av kortare duration.

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.

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 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.

Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen men även på att andningssvaret på låg syrgastension är dämpad. Den andningsdepressiva effekten av epiduralt morfin betingas huvudsakligen av kranieell CSF-transport från injektionsplatsen. 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.

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.

## Farmakokinetik

Latenstiden för att uppnå analgetisk verkan är ca 10 minuter och tidpunkten för full effekt ca 45-60 minuter efter injektion.

Morfin har ej dosberoende kinetik.

### Absorption

Maximal koncentration i blodet uppnås inom 10-20 minuter. Morfin administrerat epiduralt absorberas i hög grad till systemiska kretsloppet. Den biologiska tillgängligheten av morfin 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 och halveringstiden i plasma och cerebrospinalvätska (CSF) är 2-4 timmar efter epidural administrering.

### Metabolism, Eliminering

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. Elimineringen 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 elimineringen av substansen.

## Prekliniska uppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanrättor.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Morfinhydroklorid 0,4 mg/ml motsvarande morfin 0,3 mg/ml.

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

Morfin Epidural Meda har pH 4-5.

Hjälpämne med känd effekt: natrium

## Förteckning över hjälpämnen

|                                   | <b>0,4 mg/ml</b> | <b>10 mg/ml</b> |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|
| Natriumklorid                     | 9,0 mg/ml        | 7,6 mg/ml       |
| Saltsyra till pH                  | 2,5-4,5          | 3,5-5,0         |
| Vatten för injektionsvätskor till | 1 ml             | 1 ml            |

Morfin Epidural Meda är fritt från konserveringsmedel.

## Blandbarhet

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

## 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0060 \mu\text{g/L}$$

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 =  $10 \cdot 10^6$

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-glucuronide is excreted via urine, which means that morphine-6-glucuronide 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**

3 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Stänk på huden och i ögon kan ge sveda, rodnad och klåda. Undvik direktkontakt med produkten.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Injektionsvätska, lösning

## **Förpackningsinformation**

*Injektionsvätska, lösning 0,4 mg/ml* Klar färglös till nästan färglös vätska