

Morfin Abcur



Abcur

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Klar lösning)



Beroendeframkallande medel.

lakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Särskild receptblankett krävs

Narkotiskt analgetikum

Aktiv substans:

Morfin

ATC-kod:

N02AA01

Läkemedel från Abcur omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2018-12-18

Indikationer

Svåra smärttillstånd.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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

Dosering

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

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

Äldre

Försiktighet ska iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Behandlingskontroll

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

Utsättning av behandling

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

Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande medel. Iakttas största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Dosen kan behöva reduceras vid bronkialastma, övre luftvägsobstruktion, skallskador, hypotension vid hypovolemi, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion, inflammatoriska magsjukdomar, pankreatit, gallvägs- eller ureterspasm och vid behandling av äldre patienter.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med prostatahypertrofi och myasthenia gravis.

Morfin ska inte användas vid idiopatisk smärta eller vid smärta med psykopatologisk karaktär (relaterad till avsaknad av smärtlindring).

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.

Vid gall- eller njurstensanfall ska inte enbart morfin administreras eftersom det kan öka krampen. I dessa fall ska morfin ges tillsammans med ett spasmolytikum.

Efter encefalit kan effekterna av morfin vara förstärkta.

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.

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

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 Biverkningar.

Risk på grund av samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel
Samtidig användning av Morfin Abcur 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 Morfin Abcur 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 Interaktioner).

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

Behandling med MAO-hämmare, se Interaktioner.

Interaktioner

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

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

Klomipramin, amitriptylin och nortriptylin förstärker den analgetiska effekten av morfin, antagligen på grund av ökad biotillgänglighet. Dosjustering kan behövas.

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.

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

Kombinerade morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbufin, pentazocin) minskar den analgetiska effekten genom kompetitiv blockering av receptorer, varför risken för abstinenssymtom ökar.

Gabapentin

Beakta risken för CNS-symtom vid val av behandling. Överväg att minska gabapentindosen om de två läkemedlen administreras samtidigt. Patienterna bör därför övervakas noggrant för tecken på CNS-depression såsom somnolens, och gabapentin- eller morfindosen ska reduceras i enlighet därmed.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall genom additiv CNS-dämpande effekt. Dos och tidslängd för samtidig användning bör begränsas (se Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kategori C.

Det finns begränsad mängd data från användning av morfin hos gravida kvinnor. Morfin passerar placenta. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter.

Av detta skäl ska morfin endast användas under graviditet om nyttan för modern klart överväger riskerna för barnet.

Långvarig användning av morfin under graviditet kan resultera i neonatal opioidabstinens. Morfin kan förlänga eller förkorta förlossningsarbetet. Morfin kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet om det administreras under förlossningen. Spädbarn vars mödrar har fått opioidanalgetika under den senare delen av graviditeten eller under förlossningen ska övervakas för tecken på andningsdepression eller abstinenssyndrom och (vid behov) behandlas med en specifik opioidantagonist. Särskilt under de 2-3 timmarna före väntad förlossning bör Morfin Abcur administreras endast på strikt indikation och efter en analys där nyttan för modern vägs mot risken för barnet.

Amning

Grupp IVb.

Morfin utsöndras i bröstmjolk där det når högre koncentrationer än i moderns plasma. Eftersom kliniskt relevanta koncentrationer av morfin kan uppnås hos ammande spädbarn rekommenderas inte amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av morfin på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Djurförsök har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet .

Fertila män och kvinnor

På grund av de mutagena egenskaperna hos morfin ska läkemedlet inte administreras till fertila män och kvinnor om inte användning av effektiva preventivmedel kan garanteras.

Trafik

Vid behandling med Morfin Abcur 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.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Anafylaktiskt reaktion
Psykiska störningar		Dysfori		Agitation Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering*	Yrsel, Svimmingskänsla		Kramper Hyperestesi Hyperalgesi (se Varningar och försiktighet) Allodyn Parestesi Hyperhidros
Ögon	Mios			
Hjärtat				Palpitationer Bradykardi Takykardi
Blodkärl			Ortostatisk hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkospasm			Andningsdepression ****
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående** Kräkningar***			Opioidutlösta tarmbesvär Muntorrhet
Lever och gallvägar		Gallvägsspasm		
Hud och subkutan vävnad		Klåda		Diafores Urtikaria
Njurar och urinvägar	Urinretention	Urinvägsspasm***		
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället				Läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)
Undersökningar	Ökad frisättning av ADH			

* 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, 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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom vid överdosering: Tecken på överdosering är knappnålsstora pupiller, aspirationspneumoni, andningsdepression och lågt blodtryck. Cirkulationsrubbnings och koma kan inträffa i allvarliga fall. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens.

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 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 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. Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta. Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande 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 morfineffekterna. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

M6G, en huvudmetabolit till morfin, har farmakologiska effekter som inte går att skilja från dem hos morfin. Under kronisk behandling bidrar det med en betydande del av de analgetiska effekterna av morfin.

Farmakokinetik

Absorption

Maximal koncentration i blodet uppnås inom 10-20 minuter.

Distribution

Distributionsvolymen är ca 3 l/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35%. Clearance är ca 24 ml/min x kg och halveringstiden är ca 2-3 timmar.

Metabolism

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.

Eliminering

Eliminationen av morfin sker främst genom glukuronidering och utsöndringen av oförändrat morfin i urinen utgör <0,1%.

Den biologiska tillgängligheten kan öka vid levercancer.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Inga långtidsstudier på djur avseende tumorigen potential för morfin har utförts. Effekter på gentoxicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet har observerats i prekliniska studier.

Mutagen och tumorigen potential

Det finns tydliga positiva fynd med avseende på mutagenicitet vilket indikerar att morfin har en klastogen effekt och att denna effekt dessutom har en påverkan på könsceller. Morfin ska således betraktas som en mutagen substans och en sådan effekt kan också antas hos människor.

Reproduktionstoxicitet

Djurstudier visade en potential för skada hos avkomman under hela dräktigheten (CNS-missbildning, tillväxthämning, testikelatrofi, förändringar i signalsubstanssystem och beteendemönster, beroende). Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor. Dessutom hade morfin en effekt på hanarnas sexuella beteende och fertilitet i olika djurarter.

Innehåll

1 ml innehåller 10 mg morfinhydroklorid motsvarande 7,6 mg morfin, saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor

5 ml innehåller 50 mg morfinhydroklorid motsvarande 37,95 mg morfin, saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för morfin är framtagen av företaget Meda för Morfin Epidural Meda, Morfin Meda, Morfin-Skopolamin Meda, Spasmofen®

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:

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

$$PEC = 0,0385 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 256,4834 kg (total sold amount API of morphine hydrochloride (trihydrate) and morphine sulfate (pentahydrate) in Sweden year 2017, data from IQVIA) (Ref. 1)

R = removal rate = 0% (no data available)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

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 $\text{Log } P_{\text{ow}}$ of 0,89 (unknown method) (Ref. 3) indicates that morphine has a low potential for bioaccumulation.

$\text{Log } P_{\text{ow}} < 4$ 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 2018 (data 2017)".
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

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar lösning

10 x 1 milliliter ampull, 105:87, F, Övriga förskrivare: tandläkare