

1. LEGEMILETS NAVN

Morfin Epidural 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 2 mg morfinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til epidural injeksjon ved postoperative, posttraumatiske og cancerrelaterte smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet er beregnet til bruk ved anesthesiavdelinger der teknikken med denne administreringsformen er kjent og der mulighet for overvåkning er til stede.

Doseringen justeres individuelt på grunnlag av effekt og bivirkninger. Det ses betydelig variasjon både i dosebehov og respons hos pasienter.

Dosering

Voksne:

Postoperative/posttraumatiske smerter: Vanligvis 2-6 mg (1-3 ml) 3-4 ganger daglig.

Cancerrelaterte smerter: Initialt vanligvis 10 mg (5 ml) 3-4 ganger daglig. Pga. toleranseutvikling er det oftest nødvendig å øke dosene etter hvert.

Eldre

Eldre bør behandles med en lavere startdose og deretter titreres individuelt til den ønskede terapeutiske respons (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises og startdosen bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises og dosen bør reduseres hos pasienter med kronisk nyresvikt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Behandlingsmål og seponering

Før behandlingen med Morfin Epidural startes, bør det avtales en behandlingsstrategi som omfatter behandlingsslengde og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen. Dette bør gjøres sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertehåndtering. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med Morfin Epidural, er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer. Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og

progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4).

Behandlingslengde

Morfin Epidural bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

Administrasjonsmåte

Kan brukes ufortynnet. Lokalanestetikum kan tilsettes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre opioider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlige respirasjonsvansker
- Paralytisk ileus eller gastrointestinal obstruksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Morfin er en opioidagonist og har som andre opioidagonister et misbrukspotensiale.

Pga. faren for respirasjonsdepresjon skal pasientene overvåkes minst 12 timer etter de første 2-3 epidurale injeksjoner av morfin. Forsiktighet utvises hos pasienter med åndedrettslidelser, eldre og ved torakal administrering, og når opioider og/eller sedativa er gitt i tillegg.

Morfinsulfat bør fortrinnsvis brukes i kortere perioder på grunn av toleranseutvikling og tilvenningsrisiko ved vedvarende bruk.

Må brukes med største forsiktighet og i reduserte doser ved nedsatt lungekapasitet, nedsatt leverfunksjon, nyresvikt, til små barn, gamle og svekkede pasienter. Akkumulering av morfin-6-glukuronid kan medføre langvarig respirasjonsdepresjon, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet ved hodeskader og tilstander med forhøyet intrakranielt trykk og ved krampetilstander

Ved *sjokktilstander*: hvis analgetikum er nødvendig bør det alltid gis intravenøst.

Stor forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av MAO-hemmere og i 2 uker etter slik behandling.

Akutt «chest syndrom» (ACS) hos pasienter med sigdcellesykdom (SCD)

På grunn av en mulig forbindelse mellom ACS og morfinbruk hos SCD-pasienter behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, er tett overvåkning av mulige ACS-symptomer nødvendig.

Binyreinsuffisiens

Opioidsmertestillende kan forårsake reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåking og glukokortikoiderstatningsterapi. Symptomer på binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kvalme, oppkast, tap av appetitt, fatigue, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

Reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt prolaktin

Langvarig bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med reduserte kjønnshormonnivåer og økt prolaktin. Symptomer inkluderer nedsatt libido, impotens eller amenoré.

Hyperalgesi som ikke responderer på en ytterligere doseøkning av morfin kan skje spesielt ved høye doser. En morfindosereduksjon eller bytte av opioid kan være nødvendig.

Risiko ved samtidig bruk av CNS-depressiva/sedativa som benzodiazepiner eller liknende legemidler, inkludert alkohol:

Samtidig bruk av Morfin Epidural og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan

medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Morfin Epidural blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Morfin har et misbrukspotensial tilsvarende andre sterke agonistiske opioider og bør brukes med varsomhet hos pasienter som tidligere har misbrukt alkohol eller narkotika.

Samtidig bruk av alkohol og morfin kan øke de sedative effektene av morfin og samtidig bruk bør unngås (se pkt. 4.5).

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, herunder sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør den totale opioiddosen vurderes redusert.

Alvorlige kutane bivirkninger

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med morfinbehandling. De fleste av disse reaksjonene oppsto i løpet av de første ti dagene av behandlingen. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til å oppsøke lege dersom de opplever slike symptomer. Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike hudreaksjoner, bør morfinen seponeres og alternativ behandling vurderes.

Sykdommer i lever og galleveier

Morfin kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker trykket i galleveiene og øker risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt.

Opioidbrukslidelse (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som Morfin Epidural. Symptomer kan reduseres med dosejusteringer eller bytte av administrasjonsform, og gradvis seponering av morfin. Se pkt. 4.8 for individuelle symptomer. Gjentatt bruk av Morfin Epidural kan medføre opioidbrukslidelse (OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller bevisst feilaktig bruk av Morfin Epidural kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter som tidligere personlig eller i familien (foreldre eller søsken) har opplevd misbruksrelaterte lidelser (herunder alkoholrelatert lidelse), hos pasienter som bruker tobakk, eller hos pasienter som personlig har hatt andre lidelser relatert til psykisk helse (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før og i løpet av behandlingen med Morfin Epidural bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se pkt. 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør pasienten også bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Dersom disse tegnene forekommer, skal pasientene rådes til å kontakte lege.

Pasientene må følges opp for å avdekke tegn på legemiddelsøkende atferd (f.eks. for tidlige forespørsler om påfyll). Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og 6 psykoaktive legemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en spesialist på rusavhengighet.

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

Det har vært observert redusert effekt av behandling med P2Y12-hemmer i løpet av den første dagen ved samtidig behandling med P2Y12-hemmer og morfin (se pkt. 4.5).

Plasmakonsentrasjoner av morfin kan reduseres av rifampicin. Den smertestillende effekten av morfin bør overvåkes og morfindosen justeres under og etter behandling med rifampicin.

Morfin må brukes med forsiktighet hos pasienter:

- med hypotyreose
- med hypotensjon
- med galleveis- og urinveiskramper (se pkt. 5.1)
- i behandling med opioidantagonister/ partielle opioidagonister (se pkt. 4.5)
- i behandling med andre CNS-hemmende legemidler (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Morfin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får andre CNS-depressiva, herunder sedativa eller hypnotika, generelle anestetika, fenotiaziner, andre beroligende midler, muskelavslappende midler, antihypertensiva, gabapentin eller pregabalin og alkohol. Interaksjoner som fører til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon eller koma, kan oppstå dersom disse legemidlene tas i kombinasjon med vanlige morfindoser.

Generelt

På grunn av morfins reduksjon av gastrointestinal motilitet kan absorpsjonshastigheten av andre legemidler reduseres.

Opioidantagonister/partielle opioidagonister

Opioidantagonister (f.eks. naltrekson) og partielle opioidagonister (f.eks. buprenorfin) kan kompetitivt binde til opioidreseptorer.

MAO-hemmere

Samtidig bruk av MAO-hemmere, eller ved nylig bruk av slike midler (i løpet av de siste to ukene), kan forårsake hypotensjon, økt CNS-hemmende effekt og økt respirasjonsdepresjon.

CNS-depressiva/sedativa som benzodiazepiner eller liknende legemidler inkludert alkohol:

Benzodiazepiner, generelle anestetika, antihistaminer alkohol og de fleste psykofarmaka eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Rifampicin

Rifampicin øker morfinmetabolismen via induksjon av hepatisk cytokrom P450 3A4-enzymet og dermed reduseres plasmakonsentrasjonen (både AUC og C_{max}) av morfin og dens metabolitt morfin-6-glukuronid. Rifampicin senker den analgetiske effekten signifikant. Dosebehovet av morfin vil anslagsvis være 1,5-2 ganger høyere i kombinasjon med rifampicin. Siden interaksjonsgrad vil variere mye, bør klinisk effekt og evt. bivirkninger følges nøye.

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y₁₂-hemmer

En forsinket og redusert eksponering for blodplatehemmende behandling med oral P2Y₁₂-hemmer har vært observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert effekt av P2Y₁₂-hemmer hos pasienter som samtidig får morfin og en P2Y₁₂-hemmer (se pkt. 4.4). Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, der morfin ikke kan unngås og rask P2Y₁₂-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y₁₂-hemmer vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data vedrørende teratogen risiko ved bruk av morfin under svangerskapet, men erfaring hittil tyder ikke på en økt risiko for medfødte misdannelser. Ved langvarig/regelmessig

behandling av moren ved graviditet er det sett neonatal abstinens som kramper, irritabilitet, brekninger og økt dødelighet.

Morfin passerer placenta og skal derfor ikke brukes i andre fødselsfase og ved for tidlig nedkomst fordi det kan gi neonatal respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet. Gjenopplivning kan være nødvendig.

Nyfødte, hvis mødre fikk opioidsmertestillende under graviditeten, bør overvåkes for tegn på neonatal abstinenssyndrom. Behandling kan inkludere et opioid og tilleggsbehandling.

Amming

Mengden morfin som går over i morsmelk er ca. 1-12 % av morens dose. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at morfin kan redusere fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas å ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kan gi de velkjente opiatrelaterte bivirkninger som respirasjonsdepresjon, svekket hosterefleks, obstipasjon, urinretensjon, kløe, hallusinasjon, eufori, forvirring, sedasjon, kvalme og brekninger.

De fleste bivirkningene er doseavhengige. Respirasjonsdepresjon, urinretensjon, kløe, kvalme, brekninger, døsighet, og hodepine (skyldes metoden). Cirka 20 % opplever kvalme og brekninger.

Epidural administrasjon av morfin synes ikke å gi den samme grad av kvalme og brekninger, galle- og urinveisspasmer og sedasjon som intramuskulært morfin. Derimot sees en øket frekvens av urinretensjon, ved relaksasjon av detrusormuskelen med påfølgende øket blærekapasitet.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)
Psykiatriske lidelser			Desorientering Døsighet		Euforisk humør Hallusinasjoner Avhengighet* Endret humør
Nevrologiske sykdommer			Svimmelhet		Hodepine Økt intrakranielt trykk hos pasienter med alvorlig hodeskade Allodyn Hyperalgesi (se pkt. 4.4) Hyperhidrose
Hjertesykdommer					Bradykardi Palpitasjoner
Karsykdommer					Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Respirasjonsdepresjon		Sentralt søvnapné-syndrom

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)
Sykdommer i lever og galleveier					Spasmer i Oddis sfinkter
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme Brekninger			Munntørrehet Pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer			Kløe		Urtikaria Utslett Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktiske reaksjoner
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet					Abstinens-syndrom* Abstinens-symptomer er sett hos spedbarn av mødre som har brukt morfin (se pkt. 4.6) Legemiddeltoleranse

* Legemiddelavhengighet og abstinenssyndrom:

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Morfin Epidural kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske 7 doser. Risikoen for rusgiftavhengighet kan variere etter en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med utvikling av fysisk og/eller fysiologisk avhengighet eller toleranse. Abstinenssyndrom kan fremskyndes hvis opioidbehandlingen avsluttes plutselig eller opioidantagonister administreres, eller kan noen ganger oppleves mellom doser. Se pkt. 4.4 for behandling. Fysiologiske abstinenssymptomer inkluderer: Kroppsverk, skjelving, rastløse bein-syndrom, diaré, magekolikk, kvalme, influensalignende symptomer, takykardi og pupillutvidelse. Psykologiske symptomer inkluderer dysfori, angst og irritabilitet. Ved legemiddelavhengighet er «sug etter legemiddel» ofte involvert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Stor individuell variasjon. Toksisk dose for voksne 40-60 mg morfin per os, barn 5-10 mg per os. Letal dose for voksne (uten tilvenning) 200-300 mg per os, for små barn ca. 20 mg per os.

Symptomer

CNS-depresjon er hovedproblemet. Miose (pupillkontraksjon), respirasjonsdepresjon, apné, svakhet i skjelettmuskulatur, ekstrem somnolens som fører til sløvhets og hypotensjon. I mange tilfeller kretsløpssvikt og dyp koma. Kvalme og obstipasjon. Blek, fuktig hud, bradykardi, hjertestans,

lungeødem, hypotermi og kramper (særlig barn). Evt. acidose, rabdomyolyse og nyresvikt. Lungeaspirasjon. Respirasjonssvikt kan medføre død.

Behandling

Behandlingen må spesielt rettes mot respirasjonshemmingen. Nalokson intravenøst ved uttalt CNS- og respirasjonsdepresjon, gjentas om nødvendig til normal respirasjon. Ventrikkeltømming og kull hvis indisert, men vurder fare for raskt innsettende CNS-depresjon. Respiratorbehandling ved pulmonale komplikasjoner eller manglende effekt av nalokson. Symptomatisk behandling. Virkningen av en intravenøs injeksjon starter etter 30-60 sekunder og varer vanligvis 45-60 minutter. Etter intramuskulær injeksjon starter virkningen etter 10 minutter og varer 2-3 timer. Pasienten observeres 24 timer på grunn av fare for at det igjen kan komme respirasjonsvansker.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, ATC-kode: N02A A01.

Virkningsmekanisme

Morfin diffunderer over i cerebrospinalvæsken og binder seg til opiatreseptorer i medulla spinalis. Derved oppnås en selektiv blokkering av smerteimpulsene til CNS.

Farmakodynamiske effekter

Analgetisk effekt, fri for motorisk, sensorisk eller sympatisk blokkering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Opptas i blodbanen omtrent som etter i.m. injeksjon. Analgetisk effekt oppnås etter cirka 10 minutter, full effekt etter 45 – 60 minutter.

Distribusjon

Høyest konsentrasjon i parenkymatøst vev, f.eks. nyrer, lever, lunger, milt. Lavere i CNS og skjelettmuskulatur. Proteinbinding ca. 35 %.

Biotransformasjon

Hovedsakelig i lever ved konjugering med glukuronsyre til morfin-3-glukuronid som ikke har analgetisk effekt og den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid.

Eliminasjon

Halveringstid 2-4 timer i plasma og cerebrospinalvæske, gjennomsnittlig virkningstid når 4 mg morfin administreres epiduralt er 10-12 timer ved postoperativ smerte. Ca. 10 % utskilles via galle og fæces, resten i urin, det meste som konjugat. Ca. 90 % utskilles i løpet av 24 timer. Morfin elimineres langsommere hos eldre, og det kan føre til behov for en redusert døgndose. Ved uttalt nyresvikt vil det ved gjentatt tilførsel finne sted akkumulering av den aktive metabolitt morfin-6-glukuronid, som har lang halveringstid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data er ufullstendige. Hos hannrotter har det blitt rapportert om nedsatt fertilitet og kromosomskade i spermie.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glukosemonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Kan brukes ufortynnet. Kan tilsettes lokalanestetikum. Fysisk-kjemisk inkompatibilitet (danning av utfellinger) har blitt vist mellom oppløsninger av morfinsulfat og 5-fluorouracil.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 x 2 ml plastampulle

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke aktuelt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7233

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 1987
Dato for siste fornyelse: 9. desember 2007

10. OPPDATERINGSDATO

15.11.2023