

 21. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Morfin ”EQL Pharma”, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31455

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Morfin ”EQL Pharma”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder morphinhydrochlorid 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 30 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

*5 mg:* Lactosemonohydrat 70 mg

*10 mg:* Lactosemonohydrat 65 mg

*20 mg:* Lactosemonohydrat 130 mg

*30 mg:* Lactosemonohydrat 196 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

5 mg: Hvide, aflange tabletter med delekærv på den ene side og præget "5" på den anden side. Dimension 10×4 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

10 mg: Hvide, runde og flade tabletter med delekærv på den ene side og præget "10" på den anden side. Diameter 6,5 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

20 mg: Hvide, runde og flade tabletter med delekærv på den ene side og præget "20" på den anden side. Diameter 8,5 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

30 mg: Hvide, runde og flade tabletter med delekærv på den ene side og præget "30" på den anden side. Diameter 10 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

5 mg: Stærke smerter. Præmedikation.

10 mg: Stærke smerter. Præmedikation.

20 mg: Stærke smerter. Præmedikation.

30 mg: Stærke smerter.

**4.2 Dosering og administration**

Dosis skal justeres efter smertens styrke og patientens respons. Der ses betydelig variation i dosisbehov og respons, selv hos patienter med normal lever- og nyrefunktion.

**Dosering**

Voksne

* Stærke smerter: 10-30 mg hver 4. time. Øges individuelt med 5-10 mg ad gangen til ønsket effekt.
* Præmedikation: Individuelt.

Pædiatrisk population (legemsvægt under 50 kg)

Andre lægemiddelformuleringer/styrker kan være mere hensigtsmæssige med hensyn til administration til denne population.

- Stærke smerter: Oralt 0,2-0,5 mg pr. kg legemsvægt pr. dosis, hver 3-4. time.

 Ved væsentligt stærke smerter anbefales en initialdosis på 0,3 mg pr. kg legemsvægt.

- Præmedikation: Individuelt.

Morphin bør anvendes med forsigtighed til spædbørn og småbørn, idet de er mere følsomme over for opioider pga. den lave kropsvægt.

Ældre

Ældre bør behandles med en lavere initialdosis og derefter titreres individuelt til det ønskede terapeutiske respons. Morphin elimineres langsommere hos ældre, hvorfor en reduceret døgn-dosis kan være nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Halveringstiden er øget hos patienter med nedsat leverfunktion. Morphin skal derfor anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4). Initialdosis bør reduceres og dosisintervallet kan evt. forlænges.

Nedsat nyrefunktion

Morphin metaboliseres hovedsageligt i leveren til inaktive metabolitter, som udskilles via nyrerne. Da metabolitten morphin-6-glucoronid anses for aktiv, anbefales det at reducere dosis hos patienter med akut og kronisk nyreinsufficiens.

Patienter med moderat/svær nyreinsufficiens (GFR 15 til 60 ml/min) bør få 50 % af den normale dosis ved de sædvanlige intervaller, og patienter med terminalt nyresvigt (ESRD) (GFR mindre end 15 ml/min) bør få 25 % af den normale dosis ved de sædvanlige intervaller.

Nedsat gastrointestinal motilitet

Patienter med reduceret gastrointestinal motilitet bør behandles med særlig forsigtighed (se pkt. 4.5).

**Administration**

Tabletterne kan tages med eller uden mad.

For at lette børns indtagelse af tabletten, kan tabletten knuses og opblandes i lidt væske eller halvflydende føde f.eks. juice eller yoghurt. Til børn under 3 år bør tabletten altid knuses og opblandes som beskrevet ovenfor.

Behandlingsmål og seponering

Før indledning af behandling med Morfin EQL Pharma bør der med patienten aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingens varighed og mål, og en plan for afslutning af behandlingen i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere doserne. Når en patient ikke længere har brug for behandling med Morfin EQL Pharma, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosen gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

Morfin EQL Pharma bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

**4.3 Kontraindikationer**

Morphin er kontraindiceret ved:

* overfølsomhed over for det aktive stof, andre opioider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* paralytisk ileus eller gastrointestinal obstruktion.
* respirationsdepression, svær asthma bronchiale eller obstruktiv lungesygdom.
* alvorlig leverinsufficiens.
* akut abdomen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter der er, eller indenfor en 14-dages periode har været, i behandling med MAO-hæmmere, er udsat for særligt alvorlige interaktioner (se pkt. 4.5).

Morphin tabletter bør anvendes med forsigtighed præoperativt og indenfor de første 24 timer postoperativt.

Morphin er en opioidagonist og kan misbruges ligesom andre opioidagonister. Bør derfor anvendes med forsigtighed til opioid afhængige patienter. Morphin er vanedannende. Der er rapporterede om afhængighed og misbrug af morphin. Morphin har et misbrugspotentiale svarende til andre stærke opioidagonister og bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser:

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger risikoen for central søvnapnø på en dosisafhængig måde. Det bør overvejes at reducere den totale opioiddosis hos patienter med central søvnapnø.

Svære kutane bivirkninger:

Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med morphin. De fleste af disse bivirkninger opstod inden for de første 10 dage af behandlingen. Patienter bør informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever sådanne symptomer. Hvis der opstår tegn og symptomer på disse kutane bivirkninger, bør morphin seponeres, og en alternativ behandling overvejes.

Lever og galdeveje:

Morphin kan forårsage dysfunktion og spasmer i sphincter Oddi og dermed øge det intrabiliære tryk og risikoen for symptomer i galdevejene og pancreatitis.

Opioidbrugsforstyrrelser (misbrug og fysisk afhængighed):

Der kan opstå tolerans og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider som Morfin EQL Pharma.

Gentagen brug af Morfin EQL Pharma kan medføre opioidbrugsforstyrrelser. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelser. Misbrug eller bevidst forkert brug af Morfin EQL Pharma kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelser er øget hos patienter med en personlig eller familiær (forældre eller søskende) sygehistorie omfattende misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig sygehistorie omfattende andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før indledning af behandling med Morfin EQL Pharma og under behandlingen bør behandlingsmålene og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandling bør patienten også orienteres om risiciene for og tegnene på opioidbrugsforstyrrelser. Hvis disse tegn forekommer, bør patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelser). Dette omfatter gennemgang af samtidig behandling med opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos patienter med tegn og symptomer på opioidbrugsforstyrrelser bør det overvejes at konsultere en specialist i fysisk og psykisk afhængighed.

Pludselig seponering kan medføre abstinenssymptomer (se pkt. 4.8). Behandling med morphin bør kun gennemføres over en kort periode og under streng medicinsk kontrol til patienter med lægemiddelmisbrug eller lægemiddelafhængighed i anamnesen.

Udvikling af psykisk afhængighed over for opioider blandt korrekt behandlede smertepatienter er sjældent rapporteret, men der er ikke tilgængelige data, der kan vise den sande forekomst af psykisk afhængighed i kroniske patienter.

Morphin bør anvendes med forsigtighed i følgende tilfælde:

Ved intrakraniel hypertension og kranietraume:

I tilfælde af forøget intrakranielt tryk skal morphin anvendes med forsigtighed, da det kan medføre en yderligere stigning i trykket. Hos patienter med kranietraume kan morphin sløre diagnosen eller det kliniske forløb. Hos disse patienter bør morphin kun anvendes, såfremt fordelene ved behandlingen klart opvejer risikoen.

Respirationsinsufficiens:

Åndedragsfrekvensen bør observeres nøje. Døsighed kan være tegn på dekompensation. Det er vigtigt at reducere morphindosis, når anden behandling med analgetika er ordineret samtidigt, da sådanne kombinationer forøger risikoen for pludselig forekomst af respirationssvigt.

Kronisk forstoppelse eller anden forstyrrelse i tarmfunktionen:

Opioider hæmmer peristaltikken af de longitudinale fibre i den glatte muskulatur. Det er derfor essentielt at sikre, at patienten ikke lider af okklusiv syndrom, specielt ileus, før behandling indledes. Obstipation er et almindeligt problem ved behandling med opioider. Der bør gives en profylaktisk behandling samtidigt med morphin.

Akut thoraxsyndrom hos patienter med seglcelleanæmi:

På grund af en mulig sammenhæng mellem akut thoraxsyndrom og anvendelse af morphin hos patienter med seglcelleanæmi, der er behandlet med morphin under en vasookklusiv krise, kræves der tæt overvågning for symptomer på akut thoraxsyndrom.

Adrenal insufficiens:

Opioidanalgetika kan forårsage reversibel adrenal insufficiens, der kræver overvågning og substitutionsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på adrenal insufficiens kan f.eks. omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.

Fald i kønshormoner og stigning i prolaktin:

Langvarig brug af opioidanalgetika kan være forbundet med fald i kønshormoner og stigning i prolaktin. Symptomerne omfatter nedsat libido, impotens eller amenorré.

Især ved høje doser kan der forekomme hyperalgesi, som ikke responderer på yderligere dosisforøgelse af morphin. Dosisreduktion af morphin eller skift af opioid kan være påkrævet.

Risiko ved samtidig brug af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig brug af morphin og sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og mors. På grund af disse risici bør samtidig behandling med sådanne sedativa forbeholdes patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere morphin samtidig med sedativa, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienterne bør overvåges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres omsorgsgivere om at være opmærksomme på sådanne symptomer (se pkt. 4.5).

Plasmakoncentrationen af morphin kan nedsættes af rifampicin. Under og efter behandling med rifampicin bør den analgetiske virkning af morphin overvåges og dosis af morphin justeres.

Morphin kan nedsætte anfaldstærsklen hos patienter med epilepsi.

Morphin bør anvendes med forsigtighed til patienter:

* med bevidsthedsforstyrrelser.
* med krampeanfald.
* med galdevejssygdomme.
* med pankreatitis.
* med hypotension i forbindelse med hypovolæmi.
* med atrieflagren og andre supraventrikulære takykardier.
* med akutte mavesmerter.
* i behandling med opioid agonist/antagonist analgetika.
* i behandling med andre CNS-hæmmende lægemidler (se pkt. 4.5).
* som har et alkoholmisbrug (se også pkt. 4.5).

Morphin bør anvendes med største forsigtighed i reducerede doser til patienter med:

* Addisons sygdom.
* prostata hypertrofi.
* hypothyreosis.
* nedsat lungekapacitet.
* nyre- og/eller leverinsufficiens og til ældre (se pkt. 4.2).

Langsom dosistitrering anbefales til patienter med væsentligt nedsat nyrefunktion.

Ældre:

På grund af ældres specielle følsomhed over for bivirkninger hidrørende fra det centrale nervesystem (konfusion) eller gastrointestinale forstyrrelser og den fysiologiske reduktion af nyrefunktionen, skal forsigtighed udvises.

Samtidig administration af andre lægemidler, specielt tricykliske antidepressiva, øger yderligere sandsynligheden for bivirkninger såsom konfusion og obstipation.

Sygdom i prostata og urinveje, som forekommer hyppigt hos denne population, øger risikoen for urinretention.

Disse overvejelser skal dog ikke begrænse brugen af morphin hos ældre patienter, hvis blot disse forsigtighedsregler iagttages.

Samtidig brug af alkohol og morphin kan øge den sedative virkning af morphin; samtidig brug bør undgås.

Morphin indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactose­intolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Trombocythæmmende behandling med orale P2Y12-hæmmere:

Der er blevet observeret en nedsat effekt af behandlingen med P2Y12-hæmmere inden for den første dag af samtidig behandling med P2Y12-hæmmere og morfin (se pkt. 4.5)

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Misbrugsbehandling**

*Samtidig brug af opioid agonister/antagonister inklusiv naltrexon*

Mekanisme: Kompetitiv binding til opioid-receptorerne.

Effekt: Fremskyndelse af abstinenssymptomer.

**Centralnervesystemet**

*MAO-hæmmere*

Mekanisme: Ukendt.

Effekt: Kan resultere i hypotension, forstærket CNS- og respirationsdepression. Morphin og MAO-hæmmere bør ikke anvendes samtidig eller indenfor 14 dage efter seponering af MAO-hæmmere (se pkt. 4.4).

*CNS-hæmmende lægemidler (andre opioid analgetika, barbiturater, centralt virkende muskelrelaksantia, chloralhydrat, phenothiaziner, gabapenting eller pregabalin)*

Mekanisme: Additiv CNS-depression.

Effekt: Kan resultere i respirationsdepression, hypotension, udtalt sedation eller koma. Morphin bør anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med CNS-hæmmende lægemidler (se pkt. 4.4).

*Sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Anvendelse af opioider sammen med sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og mors som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

*Tricykliske antidepressiva*

Amitriptylin og klomipramin kan forstærke den analgetiske effekt af morphin. Det kan hænge sammen med at disse lægemidler øger morphins biotilgængelighed.

**Antiinfektiva**

*Rifampicin og rifapentin*

Mekanisme: Øget morphin metabolisme via induktion af hepatiske cytochrom P450 3A4 enzymer.

Effekt: Plasmaniveauer af morphin kan være reduceret. Mindsket analgetisk effekt.

Der er blevet observeret en forsinket og nedsat eksponering for den trombocythæmmende behandling med orale P2Y12-hæmmere hos patienter med akut koronarsyndrom, der blev behandlet med morfin. Denne interaktion kan være relateret til reduceret gastrointestinal motilitet og også være gældende for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data tyder på potentiale for nedsat effekt af P2Y12-hæmmere hos patienter, der samtidig behandles med morfin og en P2Y12-hæmmer (se pkt. 4.4). Det kan overvejes at anvende en parenteral P2Y12-hæmmer hos patienter med akut koronarsyndrom, for hvem morfin ikke kan tilbageholdes og hurtig P2Y12-hæmning anses for at være nødvendig.

Samtidig indgift af antacida kan medføre hurtigere frigørelse af morphin end forventet; dosering bør derfor ikke ske samtidig, men forskudt med mindst 2 timer.

**Diverse**

*Alkohol*

Mekanisme: Additiv CNS-depression.

Effekt: Øget sedation. Samtidig anvendelse skal undgås.

Pga. morphins reduktion af gastrointestinal motilitet kan absorptionshastigheden af andre lægemidler reduceres.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

På grund af morphins mutagene egenskaber bør både mænd og kvinder, som er seksuelt aktive, anvende sikker kontraception under behandling med morphin.

Morphin bør ikke anvendes under graviditet, især ikke under 3. trimester, medmindre der ikke findes en alternativ smertebehandling. I så fald skal der tages højde for fordele for moderen og den potentielle risiko for fostret.

Morphin passerer placenta, og kan medføre respirationsdepression og hæmning af psyko-fysiologiske funktioner hos det nyfødte barn, hvis det administreres under fødslen. Genoplivning kan være nødvendig. Administration af en opioidantagonist bør overvejes om nødvendigt.

Nyfødte, hvis mødre har fået opioidanalgetika under graviditeten, bør overvåges for tegn på neonatalt abstinenssyndrom. Behandlingen kan bestå af et opioid og støttende pleje.

**Amning**

Morphin bør ikke anvendes i ammeperioden.

Morphin udskilles i modermælk. Mælk: plasmakoncentrationsratioen er ca. 3:1.

**Fertilitet**

Dyreforsøg har vist, at morphin kan reducere fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Morphin kan især ved starten af behandlingen og ved øgning af dosis samt i forbindelse med alkohol eller beroligende midler påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

**4.8 Bivirkninger**

De væsentligste risici ved morphin er respirationsdepression og i mindre grad kredsløbsdepression. De fleste bivirkninger er dosisafhængige. De sædvanlige er obstipation, kvalme samt sedation. Obstipation forekommer hos samtlige patienter. Ca. 30% får kvalme og opkastninger, som aftager ved længere tids brug. Hvis der optræder kvalme og opkastning med morphin, tabletter, kan tabletter efter behov kombineres med et antiemetikum. Sedation aftager som regel efter nogle dages tilførsel. Galdevejs- og urinvejskramper kan forekomme hos disponerede patienter.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Frekvens****Organklasse** | **Meget almindelig (>1/10)** | **Almindelig****(>1/100 og <1/10)** | **Ikke almindelig****(>1/1.000 og <1/100)** | **Sjælden****(>1/10.000 og <1/1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhån­denværende data)** |
| **Undersøgelser** |  | Øget ADH udskillelse. |  |  |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer. | Bradykardi eller takykardi. |  |  |
| **Nervesystemet** | Sedation, hovedpine. | Paræstesier, uklarhed, svimmelhed, hyperhid-rose. | Øget intrakranielt tryk, synkope, slaphed, tremor. |  | Høje doser kan medføre CNS-excitation (hyperalgesi (se pkt. 4.4) og allodyni, som ikke vil respondere på en højere morphin­dosis), epilepti­forme kramper, myoklonier. |  |
| **Øjne** |  | Miosis. | Synsforstyr­relser herunder tågesyn, dobbeltsyn, nystagmus. |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Respirations-depression afhængig af dosis.  | Bronkospas-me, dyspnø, nedsat hosterefleks. | Lungeødem. | Astmaanfald hos overføl-somme. |  | Central søvnapnø-syndrom |
| **Mave-tarmkanalen** | Obstipation, kvalme, opkastning, mundtørhed. | Dyspepsi, diaré. | Paralytisk ileus, smagsforvræng-ning. | Pancreatitis. |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Vandladnings­problemer (vanskelighe­der med at lade vandet og urinretention).  | Urinvejs-kramper. |  |  |  |
| **Hud og subkutant væv** |  | Udslæt, urticaria, kløe (pga. morphins histaminsfrigørelse).  |  |  |  | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  |  | Rygsmerter. | Kramper, muskelstivhed. |  |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Appetitman-gel. |  |  |  |  |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Urinrørs-infektion. |  |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Ortostatisk hypotension, ansigtsrødme. | Hypertension, hypotension. |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet** |  | Asteni, kulderystel-ser, feber, perifert ødem (reversibel efter ophør af behandling). | Abstinens­symptomer, (rastløshed, opkastninger, øget appetit, irritabilitet, tremor, hyper­aktivitet, stoppet næse, kramper og skinger gråd) er set hos spædbørn af mødre, der har brugt morphin (se pkt. 4.4).Utilpashed, tolerance. |  |  | Abstinens­syndrom |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, allergiske reaktioner. |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Galdevejs-spasmer, forhøjede levertal. |  |  | Spasmer i sphincter Oddi |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Amenorré. |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser****Psykiske bivirkninger kan forekomme efter administration af morphin, og varierer individuelt i intensitet og art (afhængigt af personlighed og behandlings-varighed).** | Humør­svingninger (normalt opstemthed, lejlighedsvis dysfori)  | Depression, konfusion, søvnløshed,aktivitets-ændring (normalt suppression, lejlighedsvis eksitation) og ændring i kognitiv og sensorisk kapacitet (f.eks.beslut-ningsmøn-ster, percep-tionsforstyr-relser, hallu-cinationer (forbigåen-de), mareridt, især hos ældre). Desorien­tering. | Psykisk og fysisk afhængighed, eufori, angst, agitation, nedsat libido, impotens. |  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lægemiddelafhængighed:

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Et abstinenssyndrom kan udløses, når administrationen af opioid pludseligt seponeres eller der gives opioidantagonister, eller kan undertiden forekomme mellem doserne. Vedrørende behandling henvises til pkt. 4.4.

Gentagen brug af Morfin EQL Pharma kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen, og varigheden af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Fysiologiske abstinenssymptomer omfatter: kropssmerter, tremor, restless legs syndrom, diarré, abdominal kolik, kvalme, influenzalignende symptomer, takykardi og mydriasis. Psykiske symptomer omfatter dysfori, angst og irritabilitet. Ved lægemiddelafhængighed ses ofte "stoftrang".

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

**Toksicitet**

Følsomheden over for morphin varierer meget fra patient til patient. Hos voksne kan der derfor forekomme forgiftningssymptomer efter indgivelse af enkeltdoser svarende til en subkutan eller intravenøs dosis på ca. 30 mg. Hos patienter med carcinom overskrides disse doser hyppigt, uden at det giver anledning til alvorlige bivirkninger.

**Symptomer**

Alvorlig overdosering med morphin er karakteriseret ved respirationsdepression, alvorlig miosis (knappenålsstore pupiller), ekstrem somnolens, som kan udvikle sig til stupor eller koma. Kold og klam hud, rabdomyolyse udviklende til nyresvigt, muskelslaphed, og nogle gange bradykardi og hypotension. I tilfælde af alvorlig overdosering, især ved intravenøs indgift, kan apnø, cirkulatorisk kollaps, hjertestop og dødsfald indtræffe.

Mors kan forårsages af respirationssvigt. Aspirationspneumoni.

**Behandling**

Opmærksomheden bør først rettes mod reetablering af adækvat ventilation via tilvejebringelse af frie luftveje og iværksættelse af assisteret eller kontrolleret ventilation. Opioidantagonisten naloxon virker specifikt mod respirationsdepression udløst af overdosering eller usædvanlig følsomhed over for opioider. Derfor bør naloxon administreres og justeres efter patientens behov, helst intravenøst, samtidig med at respiratorisk genoplivning iværksættes.

Naloxon: 0,4 mg til voksne (børn: 0,01 mg/kg) langsomt i.v. Gentages til normal respiration. Virkningen starter efter 30-60 sekunder og varer sædvanligvis i 45-60 min. Efter i.m. injektion starter virkningen efter 10 min. og varer 2-3 timer. Patienten observeres for respirations-depression i 24 timer.

Oxygen, intravenøs væsketerapi, vasopressorer og andre understøttende behandlingsmetoder bør initieres efter behov.

Ventrikeltømning kan være nødvendig for at fjerne ikke-absorberet lægemiddel.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Opioider, naturlige opiumalkaloider. ATC-kode:
N 02 AA 01.

Morphin bindes til stereospecifikke receptorer i CNS. Herved ændres både smerteopfattelsen og det emotionelle respons på smerten.

Det antages, at forskellige subtyper af opioid-receptorer hver især medierer de forskellige terapeutiske virkninger og bivirkninger, der ses ved brug af morphin. Morphin er en ren opioidagonist. Morphin har en meget høj affinitet til μ (my) receptorerne, lidt lavere til σ (sigma)- og κ (kappa) receptorerne. CNS-effekterne afspejles af bindingen til receptorerne, der giver følgende effekter:

* μ (my) receptor: Supraspinal analgesi, respiratorisk hæmning, eufori samt psykisk afhængighed.
* κ (kappa) receptor: Spinalanalgesi, pupil konstriktion samt sedation.
* σ (sigma) receptor: dysfori samt hallucinationer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Absorption**

Morphin absorberes i mave-tarm-kanalen, men har en lav biotilgængelighed pga. en høj first-pass metabolisme i lever og tarm. Biotilgængeligheden varierer fra 20 til 60%. Begyndende analgetisk effekt ses inden for 1 timer efter administration og varer ved 4 – 5 timer. Korrelationen mellem plasmaniveauet af morphin og den terapeutiske effekt er stadig kontroversiel.

**Distribution**

Morphin fordeles primært til nyrer, lever, lunger og milt, og i lavere koncentrationer til hjerne og muskler. Morphin passerer blod-hjerne-barrieren. Omkring 35 % er proteinbundet. Morphin passerer placenta og udskilles i modermælk.

**Metabolisme**

Morphin konjugeres primært med glucoronsyre i lever og tarm, hvorved der dannes morphin-3-glucoronid og morphin-6-glucoronid. Sidstnævnte metabolit er aktiv, og menes at bidrage til morphins analgetiske virkning, især ved gentagen oral indgift. Derimod menes morphin-3-glucoronid at have en antagonistisk virkning, og det er blevet foreslået, at denne metabolit ligger til grund for de paradoksale smerter nogle patienter oplever ved morphinadministration. Andre aktive metabolitter er nor-morphin, codein, og morphin-ethersulfat. Enterohepatisk cirkulation finder formentlig sted.

**Elimination**

Morphin udskilles som metabolitter, primært via nyrerne. Omkring 10 % udskilles dog via galden med fæces. Omkring 90 % af en morphindosis er udskilt efter 24 timer, om end spor kan findes i urinen efter 48 timer eller mere. Den gennemsnitlige halveringstid er 2 timer for morphin og 2,4 – 6,7 timer for morphin-3-glucoronid. For patienter med nedsat leverfunktion kan halveringstiden være forhøjet (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos hanrotter er beskrevet nedsat fertilitet og kromosomskader i gameter. Forekomsten af misdannelser opstået i drægtighedsperioden, er ikke større end forventet blandt afkommet af mus eller rotter behandlet med morphin. De anvendte doser var 2 - 17 gange højere end de klinisk anvendte. Føtal væksthæmning og en øget forekomst af anomalier i bl.a. centralnervesystemet ses hos afkommet af drægtige mus behandlet med morphin. De anvendte doser var her 40 – 200 gange højere end de klinisk anvendte. Den kliniske relevans af disse fund, i forhold til brug af morphin under graviditet, er endnu ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Gelatine

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

*Blister:*

5 mg: 3 år

10 mg, 20 mg og 30mg: 4 år

*Tabletbeholder:*

5 mg: 3 år

10 mg, 20 mg og 30 mg: 4 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*PVC/Alu blister:*

5 mg: 30 tabletter

10 mg: 10, 25, 30 og 100 tabletter

20 mg: 25 tabletter

30 mg: 10, 30 og 100 tabletter

*HDPE beholder med børnesikret HDPE låg:*

5 mg, 10 mg, 20 mg og 30 mg: 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 62124

10 mg: 62125

20 mg: 62126

30 mg: 62127

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. december 2023