

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dolcontin 20 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten  
Dolcontin 30 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten  
Dolcontin 60 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten  
Dolcontin 100 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten  
Dolcontin 200 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dolcontin 20 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 20 mg morfiinisulfaattipentahydraattia (joka vastaa 15 mg morfiinia).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ksylitoli, Ponceau 4R (E124).

Dolcontin 30 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 30 mg morfiinisulfaattipentahydraattia (joka vastaa 22,5 mg morfiinia).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ksylitoli, Ponceau 4R (E124).

Dolcontin 60 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 60 mg morfiinisulfaattipentahydraattia (joka vastaa 45 mg morfiinia).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ksylitoli, Ponceau 4R (E124).

Dolcontin 100 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 100 mg morfiinisulfaattipentahydraattia (joka vastaa 75 mg morfiinia).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ksylitoli, Ponceau 4R (E124).

Dolcontin 200 mg depotrakeet oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 200 mg morfiinisulfaattipentahydraattia (joka vastaa 150 mg morfiinia).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ksylitoli, Ponceau 4R (E124).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotrakeet oraalisuspensiota varten.

Valmisteen kuvaus

Vaaleanpunaiset rakeet.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Syövästä tai jostain muusta syystä johtuvat krooniset, vaikeat kiputilat.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

20 mg, 30 mg ja 60 mg: Yhden annospussin sisältö sekoitetaan vähintään 10 millilitraan vettä.

100 mg: Yhden annospussin sisältö sekoitetaan vähintään 20 millilitraan vettä.

200 mg: Yhden annospussin sisältö sekoitetaan vähintään 30 millilitraan vettä.

Rakeet sekoitetaan veteen kokonaisina ja niellään heti sen jälkeen. Niitä ei saa rikkoa, pureskella eikä murskata. Tarvittaessa rakeet voidaan ripotella kylmään ruokaan, esim. jogurttiin, mutta tällöin morfiinin imeytyminen voi hidastua.

Tarvittaessa voidaan annostelu toteuttaa nenämahaletkua apuna käyttäen.

#### Aikuiset

Koska morfiinin farmakokinetiikka, kivun voimakkuus, kivun alkuperä, mahdollinen toleranssi ja ikä vaihtelevat suuresti eri potilailla, Dolcontin depotrakeiden annostus on sovitettava yksilöllisesti.

Hoito aloitetaan käyttäen lyhytvaikutteista peroraalista morfiinivalmistetta, minkä jälkeen siirrytään käyttämään Dolcontin depotrakeita oraalisuspensiota varten samalla (mg) vuorokausiannoksella. Dolcontinin vuorokausiannos jaetaan kahteen osaan ja annetaan noin 12 tunnin välein. Maksimaalinen kivunlievitys saavutetaan 2-5 tunnissa. Jos kipu ei häviä kokonaan, käytetään lisäannoksina lyhytvaikutteista morfiinia. Annos sovitetaan potilaan tarpeen mukaan. Jos annosta on suurennettava, annetaan lisäannoksina lyhytvaikutteista morfiinia. Kun jatkuva kivuttomuus on jälleen saavutettu, määritetään uusi vuorokausiannos (mg Dolcontin depotrakeet oraalisuspensiota varten + mg lyhytvaikutteista morfiinia) ja Dolcontin annetaan jatkossa tämänsuuruisena annoksena jaettuna kahteen 12 tunnin välein annettavaan annokseen vuorokaudessa. Annoksen pienentäminen on tehtävä vähitellen.

Siirryttäessä Dolcontin-depotableteista tai Dolcontin Unotard -depotkapseleista Dolcontin-depotrakeisiin oraalisuspensiota varten - vuorokausiannos (mg) säilyy samana. Jos parenteraalisesta morfiinihoidosta siirrytään Dolcontin-hoitoon, täytyy depotrakeiden annostusta lisätä riittävästi, jotta oraalisen antotavan aiheuttama analgeettisen tehon väheneminen kompensoituu. Tavallisesti biologisen hyötösuuden vähenemisestä aiheutuva morfiinin lisätarve on silloin 50–100 % luokkaa. Annos määräytyy yksilöllisesti ja sopivan annoksen löytäminen vaatii potilaan huolellista seuranta.

Siirryttäessä muista pitkävaikutteisista morfiinivalmisteista Dolcontin-depotrakeisiin oraalisuspensiota varten, potilaan vointia tulee tarkkailla huolellisesti annosvastaavuuden varmistamiseksi.

#### Iäkkäät potilaat ja munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Varovaisuutta on noudatettava ja annosta on aluksi pienennettävä iäkkäiden potilaiden morfiinihoidon yhteydessä ja silloin kun potilaan maksan ja munuaisten toiminta on heikentynyt.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Hengityslama.
- Astma.
- Krooniset keuhkosairaudet, joihin liittyy hengitynsuffiensi, tai eritteen kertyminen hengitysteihin.
- Alkoholien tai unilääkkeiden aiheuttamat levottomuustilat.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen monoamiinioksidiaasin estäjien (MAO-estäjien) käyttö ja käyttö kahden viikon sisällä MAO-estäjähoidon päättymisestä (ks. kohta 4.5).
- Kohonnut kallonsisäinen paine.
- Paralyttinen ileus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Morfiini tulee annostella varoen potilaille, jotka käyttävät keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava ja annostusta ehkä pienennettävä iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla sekä seuraavissa tapauksissa:

- Anamneesissa pähteiden väärinkäyttöä
- Pään vamma tai aivopaineen nousu
- Hypotensio ja hypovolemia
- Sappitautit
- Haimatulehdus
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypotyreoosi
- Tulehduksellinen suolistosairaus
- Eturauhasen liikakasvu
- Vaikea keuhkohtaumatauti
- Vaikea cor pulmonale
- Vaikea astma
- Hengityslama
- Hengitystoiminnan häiriö
- Hidastunut suolen toiminta
- Sokki

Epäiltäessä paralyyttista ileusta Dolcontin-hoidon aikana, Dolcontinin annostelu on lopetettava heti.

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaalle saattaa kehittyä tälle lääkevalmisteelle toleranssi, jolloin kivunlievitys vaatii yhä suurempia annoksia. Dolcontinin pitkäaikaiskäyttö voi myös johtaa fyysiseen riippuvuuteen, jolloin hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Kun morfiinihoito ei enää ole tarpeen, annosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Morfiinin väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään morfiinia. Opioidikipulääkkeiden kuten morfiinin käytön yhteydessä voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta. Dolcontinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on ollut alkoholin tai pähteiden väärinkäyttöä.

Rakeet sekoitetaan kokonaisina veteen tai ripotellaan pehmeään ruokaan ja otetaan heti (ks. kohta 4.2). Niitä ei saa rikkoa, pureskella eikä murskata. Rikottuja, pureskeltuja tai murskattuja rakeita otettaessa morfiini vapautuu ja imeytyy nopeasti, mahdollisesti kuolemaan johtavina annoksina (ks. kohta 4.9).

Suun kautta otettavien lääkemuotojen parenteraalinen väärinkäyttö voi oletettavasti aiheuttaa vakavia haittatapahtumia, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Morfiinin käyttö voi alentaa kouristuskyynystä potilailla, joilla on anamneesissa epilepsiaa.

Dolcontinia ei suositella käytettäväksi ennen leikkausta eikä 24 tuntiin leikkauksen jälkeen. Ennen cordotomiaa tai muuta kipua poistavaa kirurgista toimenpidettä pitkävaikutteisen morfiinin käyttö on lopetettava 24 h ennen toimenpiteitä. Jos pitkävaikutteisen morfiinin käyttö on postoperatiivisesti indisoitua, sen voi aloittaa 24 h kuluttua toimenpiteistä uudella, potilaan kiputason mukaisella annostuksella.

Samanaikainen alkoholin ja Dolcontinin käyttö saattaa lisätä Dolcontinin haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Muut morfiinidepotvalmisteet eivät ole varmuudella biologisesti ekvivalentteja. Jos potilaalle on titrattu tehokas annos, on titraus todennäköisesti tehtävä uudestaan, jos morfiinivalmiste vaihdetaan

toiseen tai johonkin muuhun voimakkaaseen opioidiin.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi morfiiniannoksen suurentamiseen. Tällöin on ehkä pienennettävä morfiiniannosta tai siirryttävä käyttämään jotakin toista opioideja.

Opioidit, kuten morfiinisulfaatti, voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Joitakin muutoksia, joita voidaan havaita, ovat seerumin prolaktiinipitoisuuden suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Kliiniset oireet voivat ilmetä hormonaalisina muutoksina.

Dolcontin-depotrakeet sisältävät ksylitolia, joka voi vaikuttaa laksatiivisesti.

Dolcontin-depotrakeet sisältävät Ponceau 4R (E124) -atsoväriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Morfiinin samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa voi aiheuttaa hengityslaman, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskin suurenemisen. Keskushermostoa lamaavia aineita ovat esimerkiksi: muut opioidit, anksiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, anestesia- ja anestesia- ja fentiaasiinit, gabapentiini ja alkoholi.

Alkoholi voi tehostaa Dolcontinin farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Klomipramiini ja amitriptyliini lisäävät morfiinin analgeettista vaikutusta, mikä luultavasti johtuu lisääntyneestä biologisesta hyötöosuudesta.

Jos Dolcontin depotrakeita oraalisuspensiota varten käytetään samanaikaisesti antasidien kanssa morfiinin vapautuminen voi nopeutua. Siksi antovälin on oltava vähintään kaksi tuntia.

Simetidiini estää morfiinin aineenvaihduntaa.

Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä morfiinin kanssa ei ole saatavilla farmakokinetiikan tietoja, mutta ritonaviiri indusoi morfiinin glukuronidaatiosta vastaavia maksaentsyymejä ja saattaa siten pienentää morfiinin pitoisuutta plasmassa.

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät voivat lisätä opiaattien vaikutusta, mistä aiheutuu keskushermoston kiihottuneisuutta tai lamaanusta, joihin liittyy hypertensiivisiä tai hypotensiivisiä kriisejä. Morfiinia ei saa antaa samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa eikä kahteen viikkoon MAO-estäjien käytön jälkeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Dolcontinin käyttöä raskauden tai synnytyksen aikana ei suositella vastasyntyneen hengityslamariskin takia. Pitkäaikaishoitoa saavien äitien vastasyntyneillä lapsilla voi esiintyä vieroitusoireita.

##### Imetys

Morfiini erittyy äidinmaitoon siinä määrin, että rintaruokinnassa olevaan vastasyntyneeseen tai imeväiseen kohdistuvat vaikutukset ovat todennäköisiä. Potilaan on siis joko lopetettava imetys tai keskeytettävä Dolcontin-hoito / pidättäydyttävä sen käytöstä. Päätöstä tehtäessä on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja hoidon edut äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Morfiini saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyyksiin:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

##### Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Yliherkkyys.

Tuntematon: Anafylaktiset tai anafylaktistyyppiset reaktiot

##### Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Sekavuus, unettomuus.

Melko harvinainen: Agitaatio, euforia, aistiharhat, mielialan muutokset.

Tuntematon: Ajatushäiriöt, lääkeriippuvuus, dysforia.

##### Hermosto

Yleinen: Huimaus, päänsärky, tahattomat lihassupistukset, uneliaisuus.

Melko harvinainen: Kouristukset, hypertonia, parestesiat, pyörtyminen.

Tuntematon: Hyperalgesia (ks. kohta 4.4).

##### Silmät

Melko harvinainen: Näköhäiriöt.

Tuntematon: Mioosi.

##### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Kiertohuimaus.

##### Verisuonisto

Melko harvinainen: Kasvojen punoitus, hypotensio.

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Bronkospasmi, keuhkopöhö, hengityslama.

Tuntematon: Yskimisen vähentyminen.

##### Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Ummetus, pahoinvointi.

Yleinen: Vatsakipu, ruokahaluttomuus, suun kuivuus, oksentelu.

Melko harvinainen: Dyspepsia, ileus, makuaistin muutokset.

### Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Maksaentsyymiarvojen nousu.  
Tuntematon: Sappikipu.

### Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Voimakas hikoilu, ihottuma.  
Melko harvinainen: Nokkosihottuma.

### Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: Virtsauampi.  
Harvinainen: Virtsatiespasmii.

### Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Amenorrea, sukupuolihalun heikkeneminen, erektiohäiriöt.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Astenia, uupumus, huonovointisuus, kutina.  
Melko harvinainen: Raajojen turvotus.  
Tuntematon: Toleranssi, vieroitusoireet, vastasyntyneen lapsen vieroitusoireet.

Ummetus ja pahoinvointi voidaan estää antamalla potilaalle samanaikaisesti laksatiiveja ja antiemeettejä. Väsymys lievittyy yleensä muutaman päivän käytön jälkeen. Sappikipuja ja virtsatiespasmieja voi esiintyä niihin taipuvaisilla henkilöillä. Hengitystietä aiheuttava vaikutus on annoksesta riippuvainen ja vain harvoin kliininen ongelma. Tottuminen ja toleranssin kehittyminen eivät yleensä aiheuta ongelmia vaikeiden syöpäkipujen hoidossa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Akuutin morfiiniyliannostuksen oireita voivat olla hengityslama, uneliaisuus, joka etenee horrokseksi tai koomaksi, aspiraatiokeuhkokuume, pienet pupillit, raskas lihaskivyt, joka etenee munuaisten vajaatoiminnaksi, luurankolihasvatsien heikkous, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammassa tapauksissa tilanne voi johtaa kuolemaan.

Depotmuotoisen morfiinivalmisteen murskaaminen ja sisällön ottaminen johtaa morfiinin välittömään vapautumiseen. Tästä aiheutuva yliannostus voi johtaa kuolemaan.

### Hoito

Hengitystiet on pidettävä avoimina. Naloksonia annetaan 0,8 mg laskimonsisäisenä injektiona. Antoa toistetaan 2-3 minuutin välein, jos se on välttämätöntä, tai aloitetaan naloksoni-infuusio liuoksella, jossa on 2 mg naloksonia 500 ml:ssa fysiologista keittosuolaliuosta tai 5 % dekstroosia (0,004 mg/ml).

Infuusionopeus säädetään bolusannosten tarpeen mukaan ja seurataan potilaan vointia. Hengitystä

avustetaan tarvittaessa. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta huolehditaan.

On muistettava, että naloksonin vaikutus on lyhytaikainen, kerta-annos vaikuttaa vain 45–70 minuuttia, ja pitkävaikutteista morfiinia imeytyy suolesta vielä useiden tuntien ajan. Sen vuoksi pitkävaikutteisen morfiinivalmisteen yliannostuksen hoidossa naloksonia on infusoitava riittävän pitkään potilaan tilaa seuraten.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit. ATC-koodi: N02AA01.

Morfiini on opioidiagonisti, jolla ei ole antagonistista vaikutusta.

#### Keskushermosto

Morfiinin pääasialliset hoitovaikutukset ovat kivunpoisto ja sedaatio (uneliaisuus ja anksiolyyysi). Morfiini aiheuttaa hengityslamaa vaikuttamalla suoraan aivorungon hengityskeskukseen.

Morfiini lamaa yskänrefleksin vaikuttamalla suoraan ydinjatkeen yskäkeskukseen. Antitussiivinen vaikutus voi ilmetä pienemmillä annoksilla kuin analgesian yleensä vaatimat annokset. Morfiini aiheuttaa mioosia jopa täysin pimeässä. Hyvin pieniksi supistuneet pupillit ovat merkki morfiiniyliannoksesta, mutta merkki ei ole patognomoninen (esim. verenvuodon tai iskemian aiheuttamat aivosillan vauriot voivat aiheuttaa samanlaisia löydöksiä). Morfiiniyliannokseen liittyvä hypoksia voi aiheuttaa korostunutta mydriaasia mioosin sijaan.

#### Ruoansulatuskanava ja muut sileälihaksen

Morfiini vähentää motiliteettia ja lisää sileälihaksen tonusta mahalaukun antrumissa ja pohjukaisuoleessa. Ohutsuolen ruoansulatus hidastuu ja propulsiiviset supistukset vähenevät. Paksusuolen propulsiivinen peristaltiikka vähenee, kun taas tonus lisääntyy lähes spasmiksi asti, mikä johtaa ummetukseen.

#### Sydän- ja verisuonistohäiriöt

Morfiini voi aiheuttaa histamiinin vapautumista, mihin saattaa liittyä perifeerinen vasodilataatio. Histamiinin vapautumisen ja/tai perifeerinen vasodilataation merkkejä voivat olla kutina, punoitus, punasilmäisyys, hikoilu ja/tai ortostaattinen hypotensio.

#### Umpieritys

Katso kohta 4.4.

#### Muut farmakologiset vaikutukset

*In vitro*- ja eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että luontaiset opioidit kuten morfiini vaikuttavat monin tavoin immuunijärjestelmän eri komponentteihin. Löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Dolcontin depotrakeet oraalisuspensiota varten -valmisteen sisältämä morfiini vapautuu rakeista hitaasti. Näin lääkeaine imeytyy hitaasti, ja vaikutus kestää noin 12 tuntia.

#### Imeytyminen

Morfiini sitoutuu kationinvaihtohartsiin ja vapautuu, kun ruoansulatuskanavan ionit syrjäyttävät sen. Morfiini imeytyy ruoansulatuskanavasta hyvin, ja pitoisuudet plasmassa saavutetaan suositusannostuksen jälkeen. Merkittävä ensikierron metabolia tapahtuu maksassa.

Kerta-annostutkimuksessa terveillä koehenkilöillä 30 mg morfiinidepotrakeiden (oraalisuspensiota varten) systeeminen hyötyosuus vastasi välittömästi vapautuvien 30 mg morfiinitablettien hyötyosuutta (keskiarvo 91 %, 95 % lv 81–102 %) ja 30 mg morfiinidepottablettien hyötyosuutta (keskiarvo 101 %, 95 % lv 93–109 %). Suspensiolla oli hidastunut plasmaprofiili, joka oli verrattavissa depottablettien profiiliin. Morfiinin kinetiikka ei ole annosriippuvaista.

#### Jakautuminen

Lääkeaine sitoutuu proteiineihin noin 35-prosenttisesti. Morfiinin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg.

#### Metabolia

Merkittävä ensikierron metabolia tapahtuu maksassa. Morfiini ja sen aineenvaihduntatuotteet osallistuvat enterohepaattiseen kiertoon. Morfiinin puhdistuma on 24 ml/min/kg ja puoliintumisaika 2–3 tuntia.

#### Eliminaatio

Morfiini eliminoituu pääasiallisesti glukuronihappokonjugaation kautta, jossa muodostuu morfiini-3-glukuronidia (ei analgeettista vaikutusta) ja morfiini-6-glukuronidia (tehokkaampaa kuin morfiini). Alle 0,1 % morfiinista erittyy muuttumattomana virtsaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Geenitoksisuus

Morfiinin mutageenisuutta ei ole arvioitu virallisissa tutkimuksissa. Kirjallisuudessa morfiinin on todettu olevan mutageeninen *in vitro* ja lisäävän DNA-fragmentaatiota ihmisen T-soluissa. Morfiinin on ilmoitettu olevan mutageeninen hiiren mikrotumatestissä *in vivo* ja aiheuttavan kromosomipoikkeavuuksia hiiren spermateideissa ja lymfosyyteissä. Mekanistiset tutkimukset viittaavat siihen, että hiirillä *in vivo* ilmoitetut morfiinin klastogeeniset vaikutukset saattavat liittyä morfiinin aiheuttamaan glukokortikoidipitoisuuksien suurenemiseen tällä lajilla. Positiivisten löydösten lisäksi kirjallisuudessa kuvatut *in vitro* -tutkimukset ovat toisaalta osoittaneet myös, että morfiini ei aiheuta kromosomipoikkeavuuksia ihmisen leukosyyteissä eikä translokaatiota eikä kuolemaan johtavia mutaatioita *Drosophila*-kärpäsillä.

#### Karsinogeenisuus

Morfiinin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu virallisissa tutkimuksissa eläimillä.

#### Lisääntymistoksisuus

Kirjallisuudessa kuvatussa tutkimuksessa naarasrotille annettiin morfiinia intraperitoneaalisesti enintään 15 mg/kg/vrk ennen parittelua, enintään 30 mg/kg/vrk tiineyden ajan ja enintään 40 mg/kg/vrk synnytyksen jälkeen. Tutkimuksessa emojen hedelmällisyys heikentyi, kuolleena syntyneiden poikasten määrä lisääntyi, elävien poikasten kasvu hidastui, morfiinin vieroitusoireet lisääntyivät ja siittiötuotanto heikentyi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dowex 50WX8 100–200 mesh kationinvaihtoharts  
Ksylioli  
Ksantaanikumi



Vadelma-aromi  
Ponceau 4R (E124)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunnettua yhteensopimattomuutta.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Pahvikotelossa on 30 annospussia.

Annospussit ovat laminoitua alumiinifoliota, joka on päällystetty polyetyleenillä ja valkoisella paperilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mundipharma Oy  
Rajatorpantie 41 B  
01640 Vantaa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

20 mg:	12447
30 mg:	12448
60 mg:	12449
100 mg:	12450
200 mg:	12451

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.6.1997 / 8.11.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.08.2017