

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Morphine Unimedic 1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 1 mg:n morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 0,76 mg:aa morfiinia.

10 ml injektionestettä sisältää 10 mg morfiinihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 7,6 mg:aa morfiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas neste.
pH 4–6,5

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Morfiini on tarkoitettu vaikean leikkauksenjälkeisen ja vammanjälkeisen kivun sekä vaikean opioidiherkän kivun, kuten syöpäkivun, hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Anto ja annostus on määritettävä yksilöllisesti kivun luonteen ja vaikeusasteen sekä potilaan yleisen tilan mukaan.

Annos määräytyy potilaan iän, painon, kivun vaikeusasteen, sairaushistorian ja aikaisemman kipulääkkeiden käytön mukaan.

Aikuiset:

Laskimoon: 2,5–15 mg 4–5 minuutin aikana.

Epiduraaltilaan: Aluksi enintään 5 mg; tarvittaessa 1–2 mg tunnin kuluttua. Toistetaan tarvittaessa.

Infuusiona epiduraaltilaan: Aluksi 3,5–7,5 mg/vrk; tarvittaessa annosta suurennetaan 1–2 mg/vrk.

Lapset ja nuoret:

Laskimoon: Ainoastaan, kun vaikutuksen pitää alkaa erityisen nopeasti: 0,05–0,1 mg/kg, annetaan hyvin hitaasti (suositellaan laimentamista isotoniseen natriumkloridiliuokseen).

Epiduraaltilaan: 0,03–0,05 mg/kg 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Ihon alle, lihakseen: 0,05–0,2 mg/kg, tarvittaessa enintään neljän tunnin välein.

Vastasyntyneet

Laskimoon: Ainoastaan, kun vaikutuksen pitää alkaa erityisen nopeasti: 0,025–0,05 mg/kg, annetaan hyvin hitaasti (suositellaan laimentamista isotoniseen natriumkloridiliuokseen).

Epiduraaltilaan: 0,03–0,05 mg/kg 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Ihon alle, lihakseen: 0,025–0,05 mg/kg, tarvittaessa enintään neljän tunnin välein.
Hyvin pieniä tilavuuksia vastaavat Morphine Unimedic -annokset suositellaan laimennettavaksi isotoniseen natriumkloridiliuokseen oikean annostuksen varmistamiseksi.

Vaikeassa syöpäkivussa annosta voidaan suurentaa niin kauan kuin morfiinilla saadaan aikaan aito farmakologinen kivunlievitys, ts. vaikutus ei ole sedatiivinen.

Hengityslamaa ilmenee melko harvoin, kun morfiinia annetaan toistuvasti epiduraaltilaan syöpäpotilaiden kivun hoitoon.

Intratekaalisen morfiinin ekvianalgeettinen annos on noin yksi viidesosa epiduraaltilaan annettavan morfiinin annoksesta, mutta tiedot kliinisistä tutkimuksista puuttuvat.

Hoidon seuranta

Hengityksen tukeminen ja naloksonin anto saattavat olla tarpeen hengityslaman yhteydessä. Koska hengitystä lamaava vaikutus saattaa kestää pitkään, naloksonin toistuva anto saattaa olla tarpeen. Hengityslaman riskin vuoksi potilaita, joille on annettu morfiinia epiduraaltilaan leikkauksen jälkeisen tai traumaattisen kivun hoitoon, on seurattava tarkkaan 8–12 tunnin ajan viimeisen injektion jälkeen. Seurannan tarve on arvioitava tapauskohtaisesti. Morfiinin aiheuttama virtsaumpi voidaan tarvittaessa hoitaa naloksonilla.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäiden potilaiden sekä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja aluksi on käytettävä pienempää annosta. Ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden alueelliset anestesiatoimenpiteet tekee pätevä ammattilainen, jolla on kokemusta tästä potilasryhmästä ja tekniikasta.

Antotapa

Annettaessa Morphine Unimedic -valmistetta vastasyntyneelle ihon alle tai lihakseen annoksina, joiden tilavuus on hyvin pieni, suositellaan valmisteen laimentamista ennen antoa annostusvirheiden välttämiseksi. Laimentamiseen käytetään isotonista natriumkloridiliuosta. Antotilavuuden 2 ml ylittäviä laimennoksia pitää välttää.

Annettaessa morfiinia *epiduraaltilaan* on oikea sijainti (epiduraalitila) aiheellista varmistaa asianmukaisella tekniikalla. Morphine Unimedic -valmisteen vaikutus ja haittavaikutusten riski suurenevät huomattavasti, jos valmiste annetaan vahingossa intratekaalisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Liman kertyminen hengitysteihin.
- Hengityslama.
- Akuutti maksasairaus.
- Alkoholin tai unilääkkeiden aiheuttamat levottomuustilat.
- Epiduraaliseen antoon liittyvät yleiset vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aiheuttaa riippuvuutta. Lääkettä on määrättävä erittäin varoen.

Pitkäaikaisessa käytössä voi kehittyä toleranssi, jolloin toivotun analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseen tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia. Myös ristitoleranssia muiden opioidien kanssa voi ilmetä.

Morfiinin käyttö voi johtaa fyysisen riippuvuuteen, ja hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Kun potilas ei enää tarvitse opioidihoitoa, vuorokausiannosta on suotavaa pienentää vähitellen vieroitusoireiden estämiseksi.

Morfiinia voidaan käyttää väärin. Tämä on otettava huomioon morfiinia määrättäessä tai annettaessa tilanteissa, joissa haitallisen käytön, väärinkäytön tai laittomaan käyttöön luovuttamisen riski voi olla suurentunut.

Annosta voi olla tarpeen pienentää, jos potilaalla on astma, päävamma, hypotensio ja siihen liittyvä hypovolemia, hypotyreoosi, heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, tulehduksellinen suolistosairaus, haimatulehdus, sappiteiden kouristus tai virtsateiden kouristus tai jos potilas on iäkäs.

Morfiinia ei saa käyttää idiopaattisiin tai psykopatologisiin kiputiloihin.

Monoamiinioksidaasin estäjähoito (MAO:n estäjähoito), ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Iäkkäiden potilaiden hoitoon liittyy suurentunut hengityslaman riski.

Ummetus

Ummetus on yleinen morfiinin haittavaikutus. Laksatiivien käyttöä on harkittava Morphine Unimedice -hoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Kaikilla lapsilla on hengityslaman riski. Vastasyntyneet (etenkin spontaanisti hengittävät) saattavat olla erityisen herkkiä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa morfiinia laskimoon alle 1-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vältettäviä lääkeryhdistelmiä

Barbituraatit

Barbituraatit voimistavat opiaattien ja opioidien hengitystä lamaavaa vaikutusta. Tätä yhdistelmää on vältettävä.

Pienet alkoholimäärät

Pienet alkoholimäärät voivat voimistaa huomattavasti morfiinin vähäistä hengitystä lamaavaa vaikutusta. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

MAO:n estäjät

MAO:n estäjät voivat vahvistaa morfiinin vaikutusta (hengityslamaa ja hypotensiota). Petidiinin ja MAO:n estäjien samanaikaisen käytön kanssa on ilmoitettu serotonergistä oireyhtymää, eikä sitä siksi voida sulkea pois käytettäessä morfiinia ja MAO:n estäjiä samanaikaisesti.

Seuraavia yhdistelmiä käytettäessä annosten muuttaminen voi olla tarpeen

Rifampisiini

Rifampisiini vähentää suun kautta annetun morfiinin pitoisuutta plasmassa siinä määrin, että analgeettisen vaikutuksen aikaansaamiseen vaaditaan tavallista suurempia annoksia.

Diklofenaakki

Tutkimuksessa, jossa 120 naiselle annettiin morfiinia epiduraaltilaan, diklofenaakin todettiin saattavan lisätä morfiinin analgeettista vaikutusta.

Gabapentiini

Keskushermosto-oireiden riski on otettava huomioon hoitoa valittaessa. Jos gabapentiinia ja morfiinia annetaan samanaikaisesti, potilasta on seurattava tarkkaan uneliaisuuden ja muiden keskushermostolaman oireiden varalta, ja gabapentiinin tai morfiinin annosta on pienennettävä vastaavasti.

Amitriptyliini, klomipramiini ja nortriptyliini

Amitriptyliini, klomipramiini ja nortriptyliini voimistavat morfiinin analgeettista vaikutusta. Annosta saattaa olla syytä muuttaa.

Yhdistetyt morfiiniagonisti-antagonistit

Yhdistetyt morfiiniagonisti-antagonistit (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) vähentävät analgeettista vaikutusta sitoutumalla kilpailevasti reseptoreihin ja lisäävät siten vieroitusoireiden vaaraa.

Seuraavien yhdistelmien kliininen merkitys on epäselvä.

Baklofeeni

Morfiinin ja intratekaalisen baklofeenin yhdistelmä aiheutti potilaalle verenpaineen laskun. Tästä yhdistelmästä johtuvan apnean tai muiden keskushermosto-oireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Bentsodiatsepiinit

Yhdistelmä voi lisätä potilaan sedaatiota. Bentsodiatsepiinit saattavat voimistaa opiaattien hengitystä lamaavaa vaikutusta, mikä on otettava huomioon.

Hydroksitsiini

Additiivisen vaikutuksen vuoksi hydroksitsiinin ja morfiinin samanaikainen anto voi lisätä keskushermostolamaa ja uneliaisuutta. Harkitse vaihtamista väsyttämättömään antihistamiiniin.

Metyylifenidaatti

Metyylifenidaatti saattaa lisätä morfiinin analgeettista vaikutusta. Jos valmisteita käytetään samanaikaisesti, harkitse morfiinin annoksen pienentämistä.

Nimodipiini

Nimodipiini saattaa lisätä morfiinin analgeettista vaikutusta. Jos valmisteita käytetään samanaikaisesti, harkitse morfiinin annoksen pienentämistä.

Ritonaviiri

Antiretroviraalisena lääkkeenä tai muiden proteaasin estäjien farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin samanaikainen anto indusoi morfiinin glukuronidaatiota, mikä saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miehet, jotka voivat siittää lapsen

Morfiinia ei sen mutageenisten ominaisuuksien vuoksi saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, eikä miehille, jotka voivat siittää lapsen, ellei tehokkaasta ehkäisystä ole huolehdittu (ks. kohta 5.3).

Raskaus

On vain vähän tietoja morfiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Morfiini läpäisee istukan.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Morfiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hyöty äidille on selvästi suurempi kuin lapselle aiheutuva riski.

Morfiinin pitkäaikaiskäyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle opioidivieroitusoireyhtymän. Morfiini voi pidentää tai lyhentää synnytyksen kestoa. Synnytyksen aikana annettu morfiini voi aiheuttaa vastasyntyneen hengityslamaa. Jos äiti on saanut opioidianalgeetteja raskauden myöhäisvaiheessa tai synnytyksen aikana, vastasyntynyttä on seurattava hengityslaman tai vieroitusoireiden varalta, ja (tarvittaessa) on annettava spesifistä opioidiantagonistia. Etenkin 2–3 tunnin aikana ennen synnytyksen oletettua ajankohtaa morfiinia saa antaa vain käyttöaiheen mukaisesti ja äidille odotettavissa olevaa hyötyä ja lapselle aiheutuvaa riskiä koskevan hyöty–haitta-arvion jälkeen.

Imetys

Morfiini erittyy rintamaitoon, jossa sen pitoisuudet kasvavat suuremmiksi kuin äidin plasmassa. Koska morfiinin pitoisuudet vastasyntyneessä voivat suurentua kliinisesti oleellisiksi, imetystä ei suositella (ks. kohta 5.2).

Hedelmällisyys

Morfiinin vaikutuksesta naisten tai miesten hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Morfiinilla oli haitallinen vaikutus eläinten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Morphine Unimedic -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Morphine Unimedic -hoito voi heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 20 %:lla potilaista ilmenee pahoinvointia ja oksentelua. Haittavaikutukset ovat useimmiten sidoksissa annokseen.

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: 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).

Umpieritys:

Yleinen: lisääntynyt antidiureettisen hormonin vapautuminen

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: dysforia

Tuntematon: euforia, uni-, muisti- ja keskittymishäiriöt, aistiharhat, sekavuus

Hermosto:

Yleinen: suurentunut hiilidioksidiosapaine (PaCO_2), sedaatio

Melko harvinainen: hengityslama, desorientaatio, uneliaisuus, huimaus, päänsärky, tokkuraisuus, dysforia

Tuntematon: kouristukset

Silmät:

Yleinen: mioosi

Sydän:

Harvinainen: sydämentykytys, takykardia

Verisuonisto:

Harvinainen: ortostaattinen hypotensio, hypertensio, hypotensio, ääreisturvotus, pyörtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:
Melko harvinainen: keuhkoputkien supistuminen

Ruoansulatuselimistö:
Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ummetus
Tuntematon: suun kuivuminen

Maksa ja sappi:
Melko harvinainen: sappiteiden kouristus

Iho ja ihonalainen kudokset:
Yleinen: kutina
Tuntematon: nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:
Tuntematon: myoklonus

Munuaiset ja virtsatie:
Yleinen: virtsaumpi
Melko harvinainen: virtsateiden kouristus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:
Melko harvinainen: pyöritys

Hengityslama alkaa hitaasti, ja se on ilmeisin 5–8 tunnin kuluttua injektiosta. Parenteraalisesti annettujen narkoottisten aineiden samanaikainen käyttö voi suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä ja voimistaa hengitystä lamaavaa vaikutusta. Leikkauksenjälkeisessä käytössä on seurattava erityisesti viivästyneen hengitysvajeen riskiä. Syöpää sairastavilla potilailla, joita on aiemmin hoidettu morfiinilla, hengitysvajeen riski on hyvin pieni.

Kun morfiinia annetaan epiduraaltilaan, hoidon aikana havaitaan haittavaikutuksena kutinaa, mutta epiduraaltilaan annossa pahoinvointi ja oksentelu, sappiteiden ja virtsateiden kouristukset ja sedaatio eivät vaikuta olevan yhtä yleisiä kuin annettaessa ekvianalgeettisia annoksia lihakseen. Epiduraaltilaan annettu morfiini kuitenkin lisää virtsaummen esiintymistiheyttä relaksoimalla detrusorlihasta, mikä lisää virtsarakon tilavuutta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet: Yliannostuksen oireita ovat voimakkaasti supistuneet mustuaiset, hengityslama ja hypotensio. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä verenkiertohäiriöitä ja kooma.

Tyypillinen oirekolmikko: matala tajunnantaso, vaikea hengityslama, maksimaalisen mioottiset mustuaiset. Hypotensio. Kalpea, nihkeä iho. Suuren annoksen yhteydessä syanoosi, heijasteettomuus, hengityspysähdys, tajuttomuus, verenkiertokollapsi, keuhkopöhö. Asidoosi, kouristukset (etenkin

lapsilla), mahdollisesti hypokalemia ja hypokalsemia. Pahoinvointi, oksentelu, ummetus. Vaikeaan myrkytystilaan liittyy sydänlihaskvaurion, rhabdomyolyyysin ja munuaisten vajaatoiminnan riski.

Yliannostuksen hoito:

Morfiinimyrkytyksen aiheuttama hengitysvaje voidaan kumota naloksonilla, jota annetaan aikuisille aluksi 0,4 mg (lapsille 0,01 mg/kg) hitaasti laskimoon. Tarvittaessa annosta suurennetaan vähitellen. Jatkuva naloksoni-infuusio voi joskus olla käytännöllinen vaihtoehto.

Hengityshoito tarpeen mukaan (positiivinen uloshengityspaine keuhkopöhössä). Naloksoni ei korvaa hengityshoitoa vakavassa myrkytyksessä. Nesteitä laskimoon (elektrolyyttejä, glukoosia), verikaasuarvot, asidoosin korjaaminen. Oireenmukainen hoito.

Toksisuus:

Aikuisille toksinen annos (ei toleranssin alkamista) on yleensä 40–60 mg suun kautta ja 30 mg parenteraalisesti. Skopolamiini, unilääkkeet ja alkoholi voimistavat toksisia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA01

Viive ja kesto

Analgeettinen vaikutus alkaa noin 10 minuutin kuluttua ja maksimivaikutus noin 45–60 minuutin kuluttua injektioista. Morfiinin anto epiduraalitalaan, lannealueelle ja rintakehän tasolle on pitkävaikutteinen analgeettinen menetelmä. Tällä saadaan rintakehän, vatsan ja alaraajojen kiputiloissa aikaan tehokkaampi ja pidempään kestävä kivunlievitys verrattuna parenteraalisesti annettuun morfiiniin. Leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa epiduraalitalaan annetun 4 mg:n morfiiniannoksen keskimääräinen vaikutusaika on noin 10–12 tuntia. Hoitovaikutus ja analgesian kesto vaihtelevat leikkauksen tyyppin mukaan. Vaikean opioidiherkän kivun, kuten syöpäkivun, hoidossa edellä mainitun annoksen vaikutus voi olla heikompi ja sen kesto lyhyempi.

Vaikutusmekanismi

Morfiinilla on antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin. Voimakas analgeettinen vaikutus perustuu muuntuneeseen kivun tuntemiseen ja osittain kipukynnyksen kohoamiseen.

Epiduraalitalaan annettu morfiini todennäköisesti vaikuttaa pääasiassa suoraan selkäytimen opioidireseptoreihin ja estää selektiivisesti kipupulssien etenemistä keskushermostoon.

Analgeettinen vaikutus on segmentaalinen, joskaan ei täysin, eikä siihen liity liike- ja tuntohermojen salpausta tai sympatikussalpausta.

Metaboliitit

Morfiini metaboloituu konjugoitumalla kahdeksi päämetaboliitiksi, morfiini-6-glukuronidiksi ja morfiini-3-glukuronidiksi. Myös pieniä määriä morfiini-3,6-diglukuronidia saattaa muodostua. Morfiini-3-glukuronidilla on heikko affiniteetti opioidireseptoreihin, ts. sillä ei ole dokumentoitua analgeettista vaikutusta, mutta se saattaa osaltaan lisätä eksitatorista vaikutusta. Systemisesti annettuna morfiini-6-glukuronidi on kaksi kertaa voimakkaampi kuin morfiini, ja sen farmakologiset vaikutukset ovat samanlaiset kuin morfiinin. Pitkäaikaisessa käytössä se vastaa huomattavasta osasta morfiinin analgeettisesta vaikutuksesta.

Hengityslama

Morfiinin hengitystä lamaava vaikutus johtuu sekä hiilidioksidin stimuloivan vaikutuksen estymisestä ydinjatkeessa sijaitsevassa hengityskeskuksesta että siitä, että hengitysvaste pienentyneeseen happiosapaineeseen on heikentynyt. Epiduraalitalaan annetun morfiinin hengitystä lamaava vaikutus perustuu pääasiassa sen kulkeutumiseen injektio kohdasta kallon sisälle aivo-selkäydinnesteen mukana. Lääkeaine tavoittaa siten ydinjatkeessa sijaitsevat peruselintoimintoja säätelevät keskukset. Jos potilaan keuhkotuuletus on normaali, epiduraalitalaan annetun 2–5 mg:n morfiiniannoksen vaikutus siihen on vähäinen. Iäkkäiden potilaiden hoitoon liittyy suurentunut hengityslaman riski, etenkin jos

morfiinia käytetään samanaikaisesti muiden narkoottisten analgeettien kanssa ja toistuvina epiduraalisina annoksina. Hengityslaman riski koskee myös potilaita, joilla on krooninen hengityselinsairaus tai kohonnut kallonsisäinen paine. Morfiinin vaikutus voi voimistua enkefaliitin jälkeen.

Jos hengitys on vaikeutunut, hengityksen tukeminen ja naloksonin anto voivat olla tarpeen. Koska hengitystä lamaava vaikutus saattaa kestää pitkään, naloksonin toistuva anto saattaa olla tarpeen.

Toleranssi

Analgesian koe-eläinmalleissa epiduraalisen morfiinin tehon havaittiin heikkenevän toistetussa annossa. Toleranssin kehittymisestä ihmisellä on vielä vähän tietoa, mutta toleranssia voi ilmetä. Se ei kuitenkaan yleensä ole ongelma vaikean syöpäkivun hoidossa.

Intratekaalisen morfiinin ekvianalgeettinen annos on noin yksi viidesosa epiduraaliltaan annettavan morfiinin annoksesta, mutta kliinisiä tutkimuksia ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Morfiinin kinetiikka ei ole riippuvainen annoksesta.

Imeytyminen

Maksimipitoisuudet veressä saavutetaan 10–20 minuutissa. Epiduraaliltaan annettu morfiini imeytyy merkittävästi systeemiseen verenkiertoon. Morfiinin biologinen hyötyosuus voi suurentua potilailla, joilla on maksasyöpä.

Vastasyntyneen elimistö metaboloii morfiinia heikommin kuin aikuisen. Vanhemmilla lapsilla morfiinin ja metaboliittien pitoisuudet ovat todennäköisesti huomattavasti pienempiä kuin verrannollisen annoksen kiloa kohti saaneilla aikuisilla.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 3 l/kg, ja sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 35 %. Puhdistuma on noin 24 ml/min * kg, ja puoliintumisaika plasmassa ja selkäydinnesteessä on 2–4 tuntia epiduraaliltaan annon jälkeen.

Metabolia, eliminaatio

Morfiini metaboloituu maksassa kahdeksi päämetaboliitiksi, morfiini-3-glukuronidiksi (ei analgeettista vaikutusta, mutta voi osaltaan lisätä eksitatorista vaikutusta) ja morfiini-6-glukuronidiksi (voimakkaampi kuin itse morfiini). Myös pieniä määriä morfiini-3,6-diglukuronidia saattaa muodostua. Morfiini ja sen metaboliitit läpikäyvät enterohepaattisen kierron. Morfiini eliminoituu pääasiassa glukuronidoidumalla, ja alle 0,1 % morfiinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Morfiini-6-glukuronidi erittyy virtsaan, joten sen kertymistä voi ilmetä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Maksan ja munuaisten vajaatoiminta vaikuttavat aineen eliminaatioon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Morfiinin mahdollista tuumorigeenista vaikutusta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa. Prekliinisissä tutkimuksissa selvitettiin genotoksisuutta sekä lisääntymiseen ja kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia.

Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus

Saatavissa olevat mutageenisuutta koskevat havainnot ovat selkeästi positiivisia, mikä osoittaa, että morfiinilla on klastogeeninen vaikutus, jonka vuoksi se lisäksi vaikuttaa sukusoluihin. Näin ollen morfiinia on pidettävä mutageenisena aineena, ja sillä voidaan olettaa olevan vastaava vaikutus ihmiseen.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeet osoittivat, että jälkeläisten vammautuminen on mahdollista koko gestaaion ajan (keskushermoston epämuodostumat, kasvuviveet, kivesatrofia, hermovälittäjäainejärjestelmän ja käyttäytymisen muutokset, riippuvuus). Morfiini vaikutti myös uroksen sukupuolikäyttäytymiseen ja hedelmällisyyteen eri eläinlajeilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä heti pakkauksen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pitä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas lasiampulli, 10 x 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Roiskeet iholle tai silmiin voivat aiheuttaa kipua, punoitusta ja kutinaa. Vältä suoraa kosketusta valmisteen kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Unimedic Pharma AB
Box 6216
10 234 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.07.2019