

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Morphin 2 mg/ml -injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 2 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 1,5 mg:aa morfiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Natrium:

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 3,43 mg natriumia vastaten 0,15 mmol/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Postoperatiivisen ja posttraumaattisen kivun hoito. Krooniset kiputilat, esimerkiksi syöpäkiput.

4.2 Annostus ja antotapa

Koska morfiinin vaikutuksen kesto, kivun voimakkuus, syy ja kesto vaihtelevat huomattavasti ja morfiinia käytetään esimerkiksi hyvin erilaisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, annostus on yksilöllinen.

Aikuiset

Anto torakaaliseen tai lumbaaliseen epiduraaltilaan:

Tavallinen alkuannos on 2–5 mg (1–2,5 ml), yleisimmin laimennettuna 6–10 millilitraan 0,9-prosentista keittosuolaliuosta. Analgeettisen vaikutuksen loputtua, tavallisesti 6–24 tunnin kuluttua, voidaan tarvittaessa antaa uusi 2–4 mg:n (1–2 ml:n) annos. Syöpäpotilaiden kipujen pitkäaikaisessa hoidossa tarvitaan usein suurempia annoksia ja jatkuvaa epiduraalista infuusiota. Spinaalipuudutuksen yhteydessä voidaan 0,1–0,3 mg (0,05–0,15 ml) morfiinihydrokloridia lisätä puudutusaineen joukkoon. Syöpäpotilaiden kivun hoidossa voidaan käyttää jatkuvaa spinaalista infuusiota, jossa morfiini yhdistetään paikallispuudutteen ja klonidiinin kanssa liukseen, jota

annostellaan vasteen mukaan spinaaliliian.

Pediatriset potilaat

Tavanomainen parenteraalinen annos lapsille on 0,1–0,2 mg/kg lihakseen, laskimoon tai ihon alle 2–4 tunnin välein (maksimiannos 15 mg). Morfiinia pitää käyttää varoen hoidettaessa imeväisiä ja pieniä lapsia, koska he saattavat olla normaalia herkempiä opioideille pienen painonsa vuoksi (ks. myös 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Morfiinin metaboliitit erittyvät munuaisten kautta. Koska metaboliiteista morfiini-6-glukuronidi on aktiivinen, suositellaan annoksen pienentämistä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Keskeiväkeä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos pitäisi olla 75 % normaaliannoksesta, ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos pitäisi olla 50 % normaaliannoksesta. Annostelussa voidaan käyttää tavanomaisia annosvälejä.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Eliminaation puoliintumisaika pitenee maksan vajaatoimintapotilailla. Morfiinia pitäisi annostella varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ja annosväliä voidaan pidentää tavanomaisesta.

Vanhukset

Vanhuspotilaiden aloitusannos pitäisi olla normaalia pienempi, ja jatkoannostus pitäisi titrata yksilöllisesti vasteen mukaan. Koska morfiinin eliminaatio iäkkäillä potilailla on nuoria hitaampaa, myös kokonaisvuorokausiannoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos potilas saa jatkuvaa morfiinilääkitystä.

Hoidon lopettaminen

Jos opioidien anto lopetetaan äkillisesti, seurauksena voi olla vieroitusoireyhtymä. Sen vuoksi annosta on pienennettävä vähitellen ennen hoidon lopettamista.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea keuhkohtaumatauti ja hengityksen vajaatoiminta, astmakohtaus, yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, sappikoliikki, synnytyskivut (systeminen käyttö), paralyttinen ileus, suolitukos

Epiduraalisessa käytössä: veren hyytymishäiriöt, pistopaikan infektio

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan keuhkojen toiminta on heikentynyt (keuhkolaajentuma, cor pulmonale, hyperkapnia, hypoksia, huomattava lihavuus), on erityisesti otettava huomioon morfiinin hengitystä lamaava vaikutus. Morfiini nostaa kallonsisäistä painetta, joten kallovammapotilailla kallonsisäisen paineen merkittävän nousun ja hengityslaman vaara on tavallista suurempi morfiinia käytettäessä. Morfiini voi myös peittää tajunnan tason arvioinnissa käytettäviä merkkejä. Jos potilaan verimäärä on pieni, on hypotension vaara otettava huomioon. Morfiinin histamiinia vapauttava ominaisuus pitää ottaa huomioon hoidettaessa astmaatikoita ja allergikkoja.

Äkillinen keuhko-oireyhtymä sirppisolautia sairastavilla potilailla: Koska äkillisen keuhko-oireyhtymän ja morfiinin käytön välillä on mahdollinen yhteys sirppisolautia sairastavilla

potilailla, joita hoidetaan morfiinilla vaso-okklusiivisen kriisin aikana, heitä on seurattava tiiviisti äkillisen keuhko-oireyhtymän oireiden varalta.

Synnytykskipuihin morfiinia ei saa antaa systeemisesti, vaan ainoastaan paikallisesti epiduraali- tai spinaaliliitaan.

Morfiinin väärinkäytön mahdollisuus on samanlainen kuin muiden vahvojen opioidiagonistien yhteydessä, ja sitä on käytettävä erityisen varovasti potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Morfiinia ei saa antaa, kun potilaalla on alkoholin tai unilääkkeiden aiheuttama sekavuustila.

Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä: Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Riski kasvaa, mitä pidempään lääkettä käytetään tai mitä suurempia annokset ovat. Oireita voidaan minimoida muuttamalla annosta tai antotapaa ja vieroittamalla potilas morfiinista asteittain. Katso yksittäiset oireet kohdasta 4.8.

Morfiinin käyttöä on vältettävä tai käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää tai on äskettäin (eli viimeisten 14 vuorokauden aikana) käyttänyt jotakin monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiin kuuluvaa lääkettä (ks. kohta 4.5), sillä käyttö voi tällaisissa tilanteissa johtaa hypotensioon, keskushermosto- ja hengitystoimintojen liialliseen lamaan ja jopa potilaan kuolemaan.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta, erityisesti jos morfiinia käytetään pitkään (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta: Opioidikipulääkkeet voivat aiheuttaa korjautuvan lisämunuaisten vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, huimaus tai matala verenpaine.

Sukupuolihormonien pitoisuuden väheneminen ja prolaktiinipitoisuuden lisääntyminen: Opioidikipulääkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien pitoisuuden vähenemistä ja prolaktiinipitoisuuden lisääntymistä. Näiden oireita ovat seksuaalisen halun heikentyminen, impotenssi tai kuukautisten poisjääminen.

Kipuerkkyyttä, joka ei vastaa morfiinin annoksen suurentamiseen, voi esiintyä etenkin suurten annosten yhteydessä. Morfiiniannoksen pienentäminen tai opioidin vaihtaminen saattaa olla tarpeen.

Sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikaisen käytön aiheuttama riski: Morfiinin ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja saa määrätä samanaikaisesti vain niille potilaille, joilla ei ole hoitovaihtoehtoja. Jos lääkäri päättää määrätä Morphin-valmistetta samaan aikaan sedatiivien kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava niin lyhyt kuin mahdollista. Potilaita on seurattava tiiviisti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tältä osin on erittäin suositeltavaa, että potilaille ja heidän hoitajilleen kerrotaan, mitä nämä oireet ovat, jotta he voivat seurata niitä (ks. kohta 4.5).

Suun kautta annettava P2Y12-verihiutale-estäjähoito

P2Y12:n estäjän ja morfiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu P2Y12-estäjän tehon heikkenemistä hoidon ensimmäisen päivän kuluessa (ks. kohta 4.5).

Rifampisiini saattaa pienentää morfiinin plasmapitoisuutta. Morfiinin kipua lieventävää vaikutusta on seurattava ja sen annoksia muutettava rifampisiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

Maksapotilaat ja vanhukset: Maksan vajaatoimintapotilaille ja vanhuksille suositellaan normaalia pienempää annostusta (ks. kohta 4.2). Epiduraalisen annon jälkeen on viivästyneiden haittavaikutusten, erityisesti hengityslaman, mahdollisuus otettava huomioon.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,43 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,17 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Varovaisuutta pitää noudattaa ja tavanomaista pienempää annosta pitää harkita hoidettaessa vastasyntyneitä ja nuoria imeväisiä, koska he voivat olla herkkiä opioidien vaikutuksille, erityisesti hengitystä lamaavalle vaikutukselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet ja alkoholi lisäävät morfiinin keskushermostoa ja hengitystä lamaavaa vaikutusta. Trisykliset masennuslääkkeet, kuten imipramiini ja amitriptyliini, saattavat voimistaa morfiinin analgeettista vaikutusta mutta myös keskushermostoa ja hengitystä lamaavaa vaikutusta.

Samanaikainen MAO:n estäjien käyttö voi voimistaa morfiinin vaikutuksia.

Rifampisiini voi heikentää morfiinin tehoa.

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joita on hoidettu morfiinilla, on havaittu viivästyntä ja vähentyntä altistumista suun kautta annostelluille P2Y12:n verihitule-estäjille. Tämä yhteisvaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen ruoansulatuskanavan motiliteettiin ja koskea myös muita opioideja. Kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta tiedot viittaavat siihen, että P2Y12-estäjän tehon heikentyminen on mahdollista potilailla, joille annetaan samanaikaisesti morfiinia ja P2Y12:n estäjää (ks. kohta 4.4). Sepelvaltimotautikohtauksen saaneille potilaille, joiden morfiinihoito ja nopea P2Y12:n esto ovat välttämättömiä, voidaan harkita parenteraalisen P2Y12-estäjän käyttöä.

Sedatiivit, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet: Opioidien ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, samanaikainen käyttö suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska tällöin keskushermostoa lamaava vaikutus tehostuu. Annosten on oltava pieniä ja samanaikaisen käytön keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Morfiinin ei ole todettu aiheuttavan sikiön kehityshäiriöitä. Synnytyskipuihin morfiinia pitää antaa vain paikallisesti epiduraali- tai spinaalitalaan, sillä systeeminen käyttö voi hidastaa synnytystä sekä aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman.

Äidin raskauden aikana käyttämä morfiini voi aiheuttaa lapselle opiaattiriippuvuuden. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioidikipulääkkeitä raskauden aikana, on seurattava vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän varalta. Hoitoon voi sisältyä opioideja ja tukihoidtoa.

Imetys

Morfiini erittyy äidinmaitoon, mutta käytettäessä terapeuttisia annoksia vaikutukset lapseen ovat epätodennäköisiä.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että morfiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. Kohta 5.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Morfiinilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10000$
Tuntematon:	Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaktoidiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Riippuvuus
Hermosto	Yleinen	Väsytys, uneliaisuus, huimaus
	Melko harvinainen	Hengityslama (keskushermoston inhibition välityksellä), euforia, heikotus, päänsärky, unihäiriöt, levottomuus, ohimenevät hallusinaatiot, sekavuus, orientaatiohäiriöt, näköhäiriöt, kallonsisäisen paineen nousu, mielen tilan muutokset, agitaatio, vapina, lihasnykäykset, kouristukset, lihasjäykkyys
	Hyvin harvinainen	Suuret annokset voivat aiheuttaa keskushermoston eksitaatiota, mikä voi ilmetä kouristuksina.
	Tuntematon	Allodynia, kipuherkkyys (ks. kohta 4.4), liukahikoilu
Sydän	Harvinainen	Bradykardia, takykardia, palpitaatiot

Verisuonisto	Harvinainen	Hypotensio, hypertensio, kasvojen punoitus (flush)
	Hyvin harvinainen	Laskimotulehdus (raportoitu parenteraalisen annon jälkeen)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengityslama
	Hyvin harvinainen	Keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Sappiteiden spasmi
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Kutina, urtikaria, ihottumat, punoitus ja paukama pistoskohdassa iv-annostelun jälkeen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Annosriippuvaista myoklonusta on raportoitu muutama tapaus.
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Virtsauampi epiduraalisen annostelun jälkeen
	Yleinen	Virtsauampi parenteraalisen annostelun jälkeen
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Melko harvinainen	Raskauden aikana morfiinihoitoa saaneiden äitien vastasyntyneiden vieroitusoireet, kuten rauhattomuus, oksentelu, lisääntynyt ruokahalu, ärtyisyys, hyperaktiivisuus, tärinä tai vapina, nenän tukkoisuus, kouristukset, kimeä itku
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Lääketoleranssi Lääkehoidon vieroitusoireyhtymä ^a

^a. Lääkehoidon vieroitusoireyhtymän oireet: masentunut mieliala, ahdistuneisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Huume- / lääkeaineriippuvuus ja lääkkeiden vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Vieroitusoireyhtymä voi kehittyä, jos opioidien anto lopetetaan äkillisesti tai jos potilaalle annetaan opioidiantagonisteja. Joskus se voi ilmaantua myös annosten välillä. Katso kohdasta 4.4 tarkemmat tiedot sen hoidosta.

Fysiologisia vieroitusoireita ovat esimerkiksi nämä: Kivut eri puolilla kehoa, vapina, levottomat jalat – oireyhtymä, ripuli, vatsakoliikki, pahoinvointi, flunssan kaltaiset oireet, takykardia ja pupillien laajentuminen. Psykkisiä oireita ovat masentunut mieliala, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys. Huume- /lääkeaineriippuvuudessa esiintyy myös pakonomaista tarvetta saada huumetta/lääkettä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Morfiinin yliannostuksessa hallitsevana oireena on hengityslama, joka voi aiheuttaa kuoleman. Hengitystaajuus tai kertatilavuus tai molemmat vähenevät, potilas tulee syanoottiseksi, ylähengitystiet tukkeutuvat kurkunkpään ja kielen lihasten veltostumisen seurauksena. Hengitys muuttuu epäsäännölliseksi, mikä johtaa lopulta apneaan. Tajunnantaso alenee, potilas on unelias tai tajuton. Silmäterät ovat supistuneet, tosin asfyksian yhteydessä ne voivat laajentua. Poikkijuovaisten lihasten jänteys on tavallista vähäisempi, iho on kylmän nihkeä. Potilaalla voi olla bradykardia ja hypotensio. Yliannostuksen oireena voi olla myös aspiraatiokeuhkokuume. Huomattavasta yliannostuksesta voi seurata verenkierron romahtaminen ja sydänpysähdys

Yliannostuksen hoidossa on päähuomio kiinnitettävä hengityksen riittävyuteen. Tarvittaessa hengitystä on tuettava mekaanisella hengityslaitteella. Morfiinin yliannostuksen oireet voi kumota naloksonilla. Tällöin on otettava huomioon naloksonin lyhyt, 1–3 tuntia kestävä vaikutus. Yliannostuspotilaan tilaa on seurattava pitkään ja annettava tarvittaessa naloksonia useina annoksina tai jatkuvana infuusiona. Yliannostusta hoidettaessa on myös syytä ottaa huomioon, että naloksonin antaminen aiheuttaa opiaateista riippuvaiselle henkilölle akuutteja vieroitusoireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset opiumialkaloidit, morfiini

ATC-koodi: N02AA01

Morfiini on opioidiagonisti, joka vaikuttaa lähinnä μ -opioidireseptoreihin. Sen vaikutukset ovat samankaltaiset kuin muilla μ -reseptoreihin vaikuttavilla opioidiagonisteilla.

Morfiini lievittää kipua vaikuttamalla sekä kivun aistimukseen (nosiseptio) että kipuun liittyvään subjektiiviseen kokemukseen. Systemisesti annetun lääkkeen vaikutukset kohdistuvat useisiin kohtiin sekä perifeerisessä hermostossa, selkäytimessä että supraspinaalisesti. Epiduraalisesti annettu morfiini vaikuttaa suoraan selkäytimen opioidireseptoreihin ja estää selektiivisesti nosiseptiivisten hermoimpulssien etenemistä.

Laskimonsisäisen annon jälkeen analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti (n. 5 minuutissa) ja lihakseen annetun ruiskeen jälkeen 30–60 minuutin kuluessa. Kerta-annoksen analgeettinen vaikutus kestää 3–4 tuntia. Epiduraalisen annoksen analgeettinen vaikutus on havaittavissa noin 10 minuutin kuluttua, ja maksimivaikutus saadaan 45–60 minuutin kuluttua injektioista. Kun 4 mg morfiinihydrokloridia annetaan epiduraalisesti postoperatiivisten kipujen hoitoon, vaikutusaika on 10–12 tuntia. Vaikutus ja analgesian kesto vaihtelevat kirurgisen toimenpiteen mukaan. Syöpäkipujen hoidossa 4 mg:n annoksen analgeettinen vaikutus saattaa olla vähäisempi ja lyhytkestoisempi.

Morfiini aiheuttaa euforiaa ja sedaatiota. Suurten annosten pitkäaikainen käyttö johtaa toleranssin ja riippuvuuden kehittymiseen.

Morfiinin aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu aiheutuvat ydinjatkoksen area postreman stimulaatiosta ja osittain myös vaikutuksista tasapainoelimeen. Pahoinvointi provosoituu usein potilaan liikkussa.

Morfiinin vaikutuksesta hengityskeskusten herkkyys hiilidioksidiosapainelle vähenee, hengitystaajuus tai kertatilavuus tai molemmat vähenevät ja vaste hyperkapniaan ja hypoksemiaan heikkenee. Morfiini vaimentaa yskänrefleksiä.

Morfiinilla on lukuisia vaikutuksia autonomiseen hermostoon ja sisäelinten toimintaan. Morfiini voi aiheuttaa histamiinin vapautumista. Mioosi aiheutuu silmäterää hermottavan parasympaattisen hermon aktiivisuuden lisääntymisestä. Mahan erityksen määrä ja motiliteetti vähenevät, mahan tyhjeneminen hidastuu ja esophageaalisen refluksen mahdollisuus lisääntyy. Mahan antraalisen osan ja duodenumin alkuosan tonus lisääntyy. Sapen, haiman ja suolen erityksen määrä vähenee. Suolen tonus lisääntyy mutta motiliteetti vähenee, veden imeytyminen suoletta lisääntyy. Sappiteissä morfiini voi aiheuttaa spasmin. Morfiini estää virtsausrefleksiä, ja sillä on myös antidiureettista vaikutusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Lihaksensisäisen annon jälkeen pitoisuus plasmassa suurenee suurimmilleen 10–20 minuutin kuluessa. Jakautuminen perifeerisiin kudoksiin on nopeaa. Morfiini on käytössä olevista opioideista vähiten rasvaan liukeneva ja läpäisee veri-aivoesteen melko hitaasti. Kun pitoisuus on terapeuttisella tasolla, noin kolmannes morfiinista on sitoutuneena proteiineihin.

Epiduraalisen annon jälkeen morfiini kulkeutuu systeemiseen verenkiertoon sekä myös rostraalisesti, minkä vuoksi merkittäviä haittavaikutuksia, erityisesti hengityslamaa, saattaa esiintyä useita tunteja antamisen jälkeen.

Morfiini metaboloituu pääosin glukuronisoitumalla. Tärkeimmät metaboliitit ovat analgeettisesti inaktiivinen morfiini-3-glukuronidi ja farmakologisesti aktiivinen morfiini-6-glukuronidi, jonka vaikutukset ovat samanlaiset kuin morfiinin. Glukuronisaatiota tapahtuu ekstrahepaattisesti, eikä maksakirroosi vaikuta merkittävästi puhdistumaan. Morfiini ja sen glukuronidit kiertävät enterohepaattisesti, ja pieniä määriä morfiinia voidaan todeta virtsassa ja ulosteessa useita päiviä annostelun jälkeen.

Erittyminen, pääosin 3-glukuronidina, tapahtuu glomerulaarisen filtraation kautta. Vain vähäinen määrä morfiinia erittyy muuttumattomana. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sekä 3-glukuronidin että 6-glukuronidin erityks hidastuu, ja ne voivat toistuvan annostelun jälkeen kumuloitua.

Nuorilla aikuisilla plasman morfiinipitoisuuden puoliintumisaika on 2–3 tuntia, morfiini-6-glukuronidin hieman pidempi. Imeväisillä glukuronisoituminen on ensin hitaampaa; jo kuuden kuukauden iässä eliminaatio on kuitenkin samanlaista kuin aikuisilla. Vanhuksilla jakautumistilavuus on pienempi kuin nuorilla aikuisilla, minkä vuoksi on suositeltavaa käyttää tavallista pienempiä annoksia. Epiduraalisen annon jälkeen puoliintumisaika plasmassa ja selkäydinnesteessä on 2–4 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun tiineenä olleille rotille tai hiirille annettiin 2–17-kertaisesti normaalia suurempia morfiiniannoksia, ei epämuodostumien esiintymistiheys ollut odotettua suurempi näiden eläinten jälkeläisillä. Kun tiineenä olleille hiirille annettiin 40–200-kertaisesti ihmisten annoksia suurempia morfiiniannoksia, näiden jälkeläisten sikiöaikainen kasvu hidastui, ja jälkeläisillä todettiin normaalia enemmän keskushermoston ja muita anomaliaita. Näiden havaintojen kliininen merkitys morfiinin käytölle raskauden aikana on tuntematon. Urosrotilta on ilmoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä ja kromosomivaurioita sukusoluissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Morfiinisulfaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien liuosten välillä on osoitettu fysikaalis-kemiallinen yhteensopimattomuus (sakan muodostuminen).

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön, lasinen ampulli, ampullin kaulassa sininen ja turkoosi rengas.

5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 25 x 1 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10028

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.7.1989

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Morphin 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 2 mg morfinhydroklorid, vilket motsvarar 1,5 mg morfin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium:

Varje ml injektionsvätska innehåller 3,43 mg natrium motsvarande 0,15 mmol/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller lätt gulskiftande lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av postoperativ och posttraumatisk smärta. Kroniska smärttillstånd, såsom cancerrelaterad smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen är individuell, eftersom effektduration samt smärtans intensitet, orsak och duration kan variera i betydande grad och morfin används bl.a. i samband med mycket varierande kirurgiska ingrepp.

Vuxna

Administrering i torakalt eller lumbalt epiduralrum:

En vanlig initialdos är 2–5 mg (1–2,5 ml). Administreras i allmänhet utspätt i 6–10 milliliter 0,9-procentig koksaltlösning. Då den analgetiska effekten upphört, vilket vanligen inträffar inom 6–24 timmar, kan en ny dos på 2–4 mg (1–2 ml) ges vid behov. Vid långtidsbehandling av kronisk cancersmärta behövs ofta högre doser och kontinuerlig epiduralinfusion.

I samband med spinalanestesi kan en dos på 0,1–0,3 mg (0,05–0,15 ml) morfinhydroklorid läggas till i bedövningsmedlet. Vid behandling av cancerrelaterad smärta kan fortgående spinalinfusion med en kombination av morfin, lokalt anestetikum och klonidin utnyttjas, och administreras i spinalrummet i enlighet med terapivar.

Pediatrik population

En vanlig parenteral dos för barn är 0,1–0,2 mg/kg intramuskulärt, intravaskulärt eller subkutant med intervaller på 2–4 timmar (maximal dos: 15 mg). Försiktighet ska iaktas då morfin ges till spädbarn och små barn, eftersom dessa kan vara känsligare än normalt för opioider p.g.a. sin låga kroppsvikt (se även avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metaboliterna av morfin utsöndras via njurarna. Eftersom metaboliten morfin-6-glukuronid är farmakologiskt aktiv, rekommenderas en minskning av dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska få 75 % av den normala dosen morfin, och patienter med svårt nedsatt njurfunktion 50 % av den normala dosen. Normalt rekommenderade doseringsintervall kan dock följas.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Eliminationsfasens halveringstid förlängs i samband med nedsatt leverfunktion. Morfin ska administreras med försiktighet till patienter med leverinsufficiens och doseringsintervallerna kan förlängas.

Äldre personer

Startdosen för äldre personer ska vara lägre än normalt och senare doser bör titreras enligt individuellt terapivar. Eftersom elimineringen av morfin är långsammare hos äldre än hos yngre patienter, kan det även förekomma ett behov av att minska den totala dygnsdosen om patienten får fortgående morfinbehandling.

Avslutande av behandlingen

Om en behandling med opioider avbryts abrupt, kan detta leda till abstinenssyndrom. Dosen ska därför minskas smånigom innan behandlingen avslutas helt och hållet.

4.3 Kontraindikationer

Svår obstruktiv lungsjukdom och andningssvikt, astmaanfall, övekänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, gallkolik, förlossningssmärter (systemiskt bruk), paralytisk ileus, tarmobstruktion.

Vid epidural administrering: störningar i blodets koagulation, infektion vid injektionsstället.

4.4 Varningar och försiktighet

Om patientens lungfunktion är försvagad (lungemfysem, *cor pulmonale*, hyperkapni, hypoxi, betydande fetma) är det särskilt viktigt att beakta morfinets andningsförlamande inverkan. Morfin höjer det intrakraniella trycket, vilket ökar risken för andningsförlamning och en betydande ökning av skalltrycket i samband med bruk av morfin hos patienter med skallskador. Morfin kan också dölja de tecken som används för utvärdering av medvetandegrad. Om patientens blodvolym är liten, bör risken för hypotension observeras. Vid behandling av patienter med astma eller allergi ska morfinets histaminfrisättande egenskap iaktas.

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellanemi: Eftersom det finns ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och morfin hos patienter med sicklecellanemi som behandlas med morfin under en vasookklusiv kris, ska dessa patienter följas noggrant för eventuell uppkomst av symtom på akut bröstsyndrom.

Vid förlossningssmärter får morfin inte ges systemiskt, utan endast lokalt i epidural- eller spinalrummet.

Morfin har en missbrukspotential som liknar den som gäller för andra starka opioidagonister. Läkemedlet ska ges med särskild försiktighet till patienter som tidigare uppvisat missbruk av alkohol eller läkemedel.

Morfin får inte administreras till patienter med förvirringstillstånd orsakat av alkohol eller sömnmedel.

Beroende och utsättningssymtom (abstinenssyndrom): En användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykiskt beroende eller tolerans. Risken ökar med ökande användningstid och högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller administreringssättet och genom ett gradvis utsättande av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Behandling med morfin ska undvikas, eller särskild försiktighet iaktas, om patienten använder eller nyligen (under de senaste 14 dyggen) har använt någon monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare; se avsnitt 4.5), eftersom ett bruk av morfin i detta sammanhang kan leda till hypotension, en alltför kraftig förlamande inverkan på CNS och andningsfunktionen och t.o.m. till patientens död.

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion; särskilt vid en långre tids behandling med morfin (se avsnitt 4.2).

Binjureinsufficiens: Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjureinsufficiens som kräver övervakning och substitutionsterapi med glukokortikoider. Symtomen på binjureinsufficiens kan t.ex. bestå av illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Sänkta halter av könshormoner och ökat prolaktin: En långvarig användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med sänkta halter av könshormoner och ökat prolaktin. Symtomen omfattar sänkt libido, impotens eller amenorré.

Risk förknippad med samtidig användning av sedativa medel, såsom bensodiazepiner och liknande: Ett samtidigt bruk av morfin och sedativa medel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan orsaka sederig, andningsdepression, koma och död. På grund av denna risk får sedativa medel ordinerats samtidigt endast till patienter utan några andra behandlingsalternativ. Om läkaren bestämmer sig för att ordinera Morphin i kombination med sedativa medel ska minsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid iaktas. Patienten ska följas noggrant med avseende på eventuella tecken och symtom på andningsdepression eller sederig. Patient och vårdare ska helst informeras om dessa symtom för att själva kunna följa upp situationen (se avsnitt 4.5).

Rifampicin kan minska halten av morfin i plasma. Den smärtstillande effekten av morfin ska följas upp och dosen justeras under och efter behandling med rifampicin.

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

Effekten av P2Y12-hämning har konstaterats minska inom det första dygnet av samtidig behandling med P2Y12-hämmare och morfin (se avsnitt 4.5)

Leverpatienter och äldre: En mindre dos än vanligt rekommenderas för äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Risken för fördröjda biverkningar, särskilt andningsdepression, ska iaktas efter epidural administrering.

Detta läkemedel innehåller 3,43 mg natrium per ml, motsvarande 0,17 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrisk population

Försiktighet ska iakttas och mindre doser än vanligt övervägas vid behandling av nyfödda och unga spädbarn, då dessa kan vara känsliga för effekterna av opioider, och särskilt då för den andningsförlamande effekten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CNS-dämpande läkemedel och alkohol ökar den andnings- och CNS-förlamande effekten av morfin. Tricykliska antidepressiva, såsom imipramin och amitriptylin, kan förstärka den analgetiska effekten, men även den andnings- och CNS-depressiva effekten.

Ett samtidigt bruk av MAO-hämmare kan förstärka effekterna av morfin.

Rifampicin kan försvaga effekten av morfin.

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y₁₂-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och kan vara tillämplig för andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar potentiellt minskad effekt av P2Y₁₂-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y₁₂-hämmare samtidigt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y₁₂-hämmning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y₁₂-hämmare övervägas.

Sedativa medel som bensodiazepiner och liknande: Ett samtidigt bruk av opioider och sedativa läkemedel (såsom bensodiazepiner och liknande) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död eftersom kombinationen ökar den CNS-dämpande effekten. Doserna ska hållas möjligast små och behandlingstiden möjligast kort (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Morfin har inte konstaterats orsaka störningar i fosterutvecklingen. Vid behandling av förlossningssmärter får morfin endast administreras lokalt i epidural- eller spinalrummet, då ett systemiskt bruk kan fördröja förlossningen och orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Ett bruk av morfin under graviditeten kan leda till opiatberoende hos barnet. Nyfödda barn vars mödrar fått opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödande vård.

Amning

Morfin utsöndras i bröstmjolk, men vid terapeutiska doser anses effekter på barn som ammas vara osannolika.

Fertilitet

Djurförsök har visat att morfin kan försämra fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Morfin har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningstabell

Biverkningarna i följande tabell anges enligt organsystem och klassificeras enligt frekvens på följande sätt:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar	Sällsynta	Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Trötthet, dåsigheit, svindel
	Mindre vanliga	Andningsdepression (via inhibering av CNS), eufori, svaghet, huvudvärk, sömnstörningar, rastlöshet, övergående hallucinationer, förvirring, störningar i orienteringsförmågan, synstörningar, ökat intrakraniellt tryck, förändringar i sinnesstämningen, agitation, tremor, muskelryckningar, kramper, muskelstelhet
	Mycket sällsynta	Stora doser kan orsaka CNS-excitation, vilket kan ta sig uttryck som krampanfall
	Ingen känd frekvens	Allodyni, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi, takykardi, palpitationer
Blodkärl	Sällsynta	Hypotension, hypertension, ansiktsrodnad (flush)
	Mycket sällsynta	Veninflammation (rapporterat efter parenteral administrering)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningsdepression
	Mycket sällsynta	Lungödem
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning, illamående, kräkningar
	Mindre vanliga	Muntorrhet
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Gallväggspasmer
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Klåda, urtikaria, hudutslag, hudrodnad och knöl vid injektionsstället efter intravenös administrering
Muskuloskeletala systemet	Mycket sällsynta	Några fall av dosberoende

och bindväv		myoklonus har rapporterats
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Urinretention efter epidural administrering
	Vanliga	Urinretention efter parenteral administrering
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Mindre vanliga	Abstinenssymtom, såsom rastlöshet, kräkningar, ökad aptit, irritabilitet, hyperaktivitet, tremor eller skakningar, nästäppa, kramper och gäll gråt hos nyfödda vars mödrar behandlats med morfin under graviditeten
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Läkemedelstolerans, läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens) ^a

^a Symtom på läkemedelsutsättningssyndrom: nedstämdhet (dysfori), ångest

Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Drog-/läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykiskt beroende eller tolerans. Abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister. Ibland kan detta också upplevas mellan doserna. Avseende hantering, se avsnitt 4.4.

Fysiska abstinenssymtom kan t.ex. vara: värk i olika delar av kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. Exempel på psykiska symtom är dysfori, ångest och irritabilitet. Vid drog-/läkemedelsberoende förekommer också ett tvångsmässigt begär av att få drog/läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

4.9 Överdoser

Det mest framträdande symtomet vid en överdosering är andningsdepression, vilket kan leda till döden. Andningsfrekvens och/eller -volym minskar, patienten blir cyanotisk, de övre luftvägarna täpps till på grund av förslappade muskler i struphuvud och tunga. Andhämtningen blir oregelbunden, vilket slutligen leder till apné. Medvetandegraden sjunker, patienten är dåsig eller medvetslös. Pupillerna dras samman, även om de i samband med asfyxi också kan vidgas. Skelettmuskulaturens spänst är mindre än normalt, huden känns kallsvettig. Patienten kan uppvisa bradykardi och hypotension. Aspirationspneumoni kan också förekomma som symtom på en överdosering. Vid betydande fall av överdosering kan blodcirkulationsfunktionen svikta och hjärtstopp uppkomma.

Vid behandlingen av överdoseringsfall ska uppmärksamheten huvudsakligen fästas vid säkrandet av en tillräcklig andningsfunktion. Andningen ska vid behov stödjas med mekanisk ventilationsapparat. Symtomen på en överdosering av morfin kan upphävas med naloxon. I dessa fall ska den korta effektdurationen (ca 1–3 timmar) hos naloxon observeras. Patienter som tagit/fått en överdos ska övervakas under en längre tid och naloxon administreras i form av upprepade doser eller fortgående infusion. Vid behandling av överdosering är det också skäl att observera, att naloxon orsakar akuta abstinenssymtom hos patienter med opiatberoende.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, opiater; morfin
ATC-kod: N02AA01

Morfin är en opioidagonist som inverkar främst på μ -opioidreceptorerna. Effekterna är likartade som hos övriga opioidagonister med inverkan på μ -opioidreceptorerna.

Morfin lindrar smärta både genom en inverkan på förmågan att känna smärta (nociception) och genom en inverkan på den subjektiva upplevelsen av smärta. Systemiskt administrerat morfin har många olika verkningsmål i kroppen, och det verkar både perifert, spinalt och supraspinalt. Morfin som administrerats i epiduralrummet inverkar direkt på de spinala opioidreceptorerna och stoppar selektivt vidarebefordran av nocieptiva nervimpulser.

Efter en intravenös administrering sätter den analgetiska effekten in fort (ca 5 minuter), och efter en intramuskulär dos inom 30–60 minuter. Den analgetiska effekten efter en engångsdos varar i 3–4 timmar. Den analgetiska effekten av en epidural dos kan observeras inom ca 10 minuter, medan maximal effekt uppnås 45–60 minuter efter injektionen. Då 4 mg morfinhydroklorid administreras i epiduralrummet för behandling av postoperativ smärta, är effektdurationen 10–12 timmar. Durationen av effekt och analgesi varierar i enlighet med utfört kirurgiskt ingrepp. Den analgetiska effekten av 4 mg morfin kan vara mindre och kortvarigare vid behandling av cancerrelaterad smärta.

Morfin orsakar eufori och sedering. Ett långvarigt bruk av stora doser leder till utveckling av tolerans och beroende.

Morfinframkallat illamående och kräkningar orsakas av en stimulering av *area postrema* i den förlängda märgen och delvis även av läkemedlets inverkan på balansorganet. Illamående framkallas ofta då patienten rör på sig.

Morfin hämmar känsligheten för koldioxidtrycket i respirationscentrum, minskar andningsfrekvens och/eller -volym och försvagar responsen på hyperkapni och hypoxemi. Morfin dämpar hostreflexen.

Morfin innehåller otaliga effekter på det autonoma nervsystemet och på de inre organens funktioner. Morfin kan orsaka frisläppning av histamin. Miosis framkallas via en ökad aktivitet i den parasympatiska nerv som styr pupillens funktion. Magsäckens sekretoriska funktion och motilitet minskar, magsäckstömningen fördröjs och risken för esofageal reflux ökar. Tonus i magsäckens antrala del och i början av duodenum ökar. Den exkretoriska aktiviteten i galla, bukspottkörtel och tarm minskar. Tarmtonus ökar, medan motiliteten minskar och upptaget av vatten ur tarmen ökar. Morfin kan framkalla spasmer i gallvägarna. Morfin hämmar urineringsreflexen och innehåller även en antidiuretisk effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intramuskulär dos uppnås maximal halt i plasma inom 10–20 minuter. Distributionen till perifera vävnader är snabb. Morfin är minst fettlöslig av alla de opioider som används idag, och läkemedlet passerar blod-hjärnbarriären i relativt långsam takt. Då halten i blodet ligger på en terapeutisk nivå, är ungefär en tredjedel av läkemedlet bundet till plasmaproteinerna.

Efter administrering i det epidurala rummet transporteras morfin ut i den systemiska cirkulationen och även rostralt, vilket gör att betydande biverkningar, särskilt då andningsdepression, kan uppkomma även flera timmar efter administreringen.

Morfin metaboliseras främst via glukuronidering. De viktigaste metaboliterna är den analgetiskt sett inaktiva metaboliten morfin-3-glukuronid och den farmakologiskt aktiva metaboliten morfin-6-glukuronid, vars effekter är de samma som hos morfin. Glukuronideringen sker extrahepatiskt, och levercirros inverkar därför inte i betydande grad på clearance. Morfin och dess glukuronider genomgår enterohepatisk cirkulering och små mängder morfin kan konstateras i urin och faeces ännu flera dagar efter administreringen av läkemedlet.

Elimineringen (främst i form av 3-glukuronid) sker via glomerulär filtration. Endast små mängder morfin utsöndras i oförändrad form. Vid nedsatt njurfunktion fördröjs utsöndringen av såväl 3-glukuronid som 6-glukuronid, och dessa kan därmed kumuleras i samband med upprepad dosering.

Hos unga vuxna är halveringstiden för morfinhalten i plasma 2–3 timmar. Halveringstiden för morfin-6-glukuronid är litet längre. Hos spädbarn är glukuronideringen till en början lätt fördröjd, men redan vid en ålder av 6 månader sker elimineringen på samma vis som hos vuxna.

Distributionsvolymen är mindre hos äldre patienter än hos unga vuxna, vilket gör att lägre doser rekommenderas. Vid epidural administrering är halveringstiden i plasma och spinalvätska 2–4 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Då dräktiga råttor eller möss gavs morfindoser som var 2–17 gånger större än de normala terapeutiska doserna, var förekomsten av missbildningar hos avkomman inte större än förväntat. Då dräktiga möss gavs morfindoser på 40–200 gånger de doser som rekommenderas för människa, fördröjdes fostertillväxten och avkomman konstaterades uppvisa fler CNS- och övriga anomalier än vanligt. Den kliniska betydelsen av dessa fynd för bruket av morfin i samband med pågående graviditet är okänd. Försämrad fertilitet och kromosomskador i könscellerna (gameterna) har rapporterats hos hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Fysikalisk-kemisk inkompatibilitet (fällningar) har konstaterats mellan lösningar innehållande morfinsulfat och 5-fluorouracil.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glasampull med blå och turkos ring runt ampullhalsen.

5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 25 x 1 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Oy, PB 1406, 00101 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.7.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.8.2020