

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Morphine Orion 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 20 mg morfiinihydrokloridia vastaten 15,2 mg:aa morfiinia.

5 ml sisältää 100 mg morfiinihydrokloridia vastaten 76 mg:aa morfiinia.

10 ml sisältää 200 mg morfiinihydrokloridia vastaten 152 mg:aa morfiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, pH 3–5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea kipu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Morfiinia voidaan antaa ihon alle, lihakseen, laskimoon tai epiduraalitaal.

Annokseen vaikuttavat kivun voimakkuus, potilaan ikä ja kipulääkkeiden aiempi käyttö.

Annostuksessa ja vasteessa voi olla huomattavaa vaihtelua myös potilailla, joiden maksan ja munuaisten toiminta on normaalia.

Suosittelut annos:

Aikuiset:

Lihakseen tai ihon alle: Suositeltu kerta-annos on 5–15 mg. Hitaasti laskimoon: 5–10 mg. Kun lääkettä annetaan laskimoon, on tärkeää injisoida morfiinia hitaasti potilaan ollessa makaavassa asennossa.

Toistetaan tarvittaessa 4–5 tunnin välein enintään 6 kertaa vuorokaudessa.

Anto torakaaliseen tai lumbaaliseen epiduraalitaal: Tavanomainen aloitusannos on 2–5 mg, yleisimmin laimennettuna 6–10 millilitraan 0,9-prosenttista suolaliuosta. Analgeettisen vaikutuksen loputtua (tavallisesti 6–24 tunnin kuluttua) voidaan tarvittaessa antaa uusi 2–4 mg:n annos. Syöpäpotilaiden kivun pitkäaikaishoidossa tarvitaan usein suurempia annoksia ja jatkuva epiduraalista infuusiota.

Pediatriset potilaat:

Laskimoon: Ainoastaan, kun vaikutuksen pitää alkaa erityisen nopeasti:

0,05–0,1 mg/kg, annetaan hyvin hitaasti (suositellaan laimentamista isotoniseen natriumkloridiliuokseen).

Ihon alle ja lihakseen: 0,05–0,2 mg/kg, tarvittaessa enintään 4 tunnin välein. Kerta-annos ei saa ylittää 15 mg:aa.

Morfiinia pitää antaa varoen imeväisille ja pikkulapsille, ja tavanomaista pienempää annosta on harkittava, sillä he ovat herkempiä opiaateille matalan kehonpainonsa takia. Morphine Orion 20 mg/ml injektioneste ei sovellu epiduraaliseen käyttöön imeväisille/lapsille.

Läkkäät:

Läkkäiden hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella, minkä jälkeen annostus on titrattava yksilöllisesti, kunnes vaadittava hoitovaste saavutetaan. Morfiini eliminoituu hitaammin iäkkäillä, minkä takia saatetaan tarvita pienempää vuorokausiannostusta.

Maksan vajaatoiminta:

Puoliintumisaika pitenee potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Siksi morfiinia on annettava varoen (ks. kohta 4.4.), aloitusannosta on pienennettävä ja annosväliä pitää mahdollisesti pidentää.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annostus on arvioitava ja sitä on pienennettävä yksilöllisesti potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Heikentynyt suoliston toiminta:

Annostusta on muutettava varoen potilaille, joiden suoliston toiminta on heikentynyt.

Hoidon seuranta:

Pahoinvointia, oksentelua ja ummetusta voidaan joskus ehkäistä antamalla 0,25–0,5 mg atropiinia ihon alle. Pelkkää morfiinia ei saa antaa sappi- tai munuaiskoliikkikohtauksissa, koska krampit voivat silloin lisääntyä. Näissä tapauksissa morfiini pitää antaa yhdessä kouristuksia ehkäisevien lääkkeiden kanssa. Hengityslamaa voidaan estää naloksonilla.

Hoidon lopettaminen:

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille opioideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- paralyyttinen ileus tai suolitukos
- hengityslama, vaikea astma tai keuhkohtaumatauti
- akuutti maksasairaus
- akuutti vatsa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä:

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

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

Pre-, intra- ja postoperatiivisilla potilailla morfiinia saa käyttää vain varoen, sillä postoperatiivisessa vaiheessa ileuksen ja hengityslaman riski on suurentunut leikkaamattomiin potilaisiin verrattuna.

MAO:n estäjillä hoidettavat potilaat ovat MAO:n estäjähoidon aikana ja 14 päivää sen lopettamisen jälkeen vaarassa saada vakavia yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5).

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

Sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski:

Morphine Orion -valmisteen 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 Morphine Orion -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 ja 4.8).

Verihiutaleiden estohoito suun kautta otettavalla P2Y12:n estäjällä:

P2Y12:n estäjän ja morfiinin samanaikaisen käytön ensimmäisen päivän aikana on havaittu P2Y12:n estäjähoidon tehon heikentymistä (ks. kohta 4.5).

Erityiset varotoimet

Morfiinia on käytettävä varoen seuraavissa tapauksissa:

Kallonsisäinen hypertensio ja päävamma:

Morfiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden kallonsisäinen paino on kohonnut, sillä riskinä on paineen kohoaminen entisestään. Morfiini saattaa peittää diagnoosin tai sairaudenkulun potilailla, joilla on päävamma. Näille potilailla voi antaa morfiinia vain, jos hoidon hyöty on selvästi suurempi kuin sen riskit.

Hengitysvajaus:

Potilaan hengitystiheyttä on seurattava tarkasti. Uneliaisuus voi olla merkki dekompensoitavasta. On tärkeää pienentää morfiinin annosta, jos samanaikaisesti käytetään muita kipulääkkeitä, sillä tällaiset yhdistelmät lisäävät äkillisen hengitysvajauksen riskiä.

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.

Krooninen ummetus ja muut suolen toiminnan häiriöt:

Opiaatit estävät sileän lihaskudoksen pitkäaikaisten syiden peristaltiikkaa. Siksi on erityisen tärkeää varmistaa ennen hoidon aloittamista, ettei potilaalla ole okklusiivista oireyhtymää, erityisesti ileusta. Ummetus on yleinen vaiva opiaateilla hoidettavilla potilailla. Profylaktista lääkitystä on annettava samanaikaisesti morfiinin kanssa.

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.

Morfiini voi pienentää kohtausten saamisen kynnyksiä epilepsiaa sairastavilla potilailla.

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

Pitkäaikaista epiduraalista hoitoa saavat potilaat on tutkittava katetrin kärjen granulooman varhaisten merkkien (esim. heikentyneen analgeettisen vaikutuksen, odottamattoman kivun lisääntymisen, neurologisten oireiden) varalta pumpputarkastusten yhteydessä mahdollisesti korjautumattomien neurologisten komplikaatioiden riskin minimoimiseksi.

Synnytysskipuun morfiinia ei saa antaa systeemisesti, vaan ainoastaan paikallisesti epiduraaliltaan.

Jos morfiinia annetaan lähelle selkäydintä (epiduraaliltaan), muiden opioidien samanaikaista systeemistä käyttöä on vältettävä lukuun ottamatta läpilyöntikipuun annettavaa varalääkettä.

Morfiinia on käytettävä varoen potilailla:

- joilla on tajunnan häiriöitä
- joilla on kohtauksia
- joilla on sappitauti
- joilla on haimatulehdus
- joilla on matala verenpaine yhdessä hypovolemian kanssa
- joilla on eteislepatus ja supraventrikulaarinen tiheälyöntisyys
- joita hoidetaan opiaattiagonistilla/antagonistikipulääkkeellä
- joita hoidetaan muulla keskushermostoa lamaavalla lääkkeellä (ks. kohta 4.5)
- jotka käyttävät alkoholia väärin (ks. myös kohta 4.5).

Morfiinia on käytettävä erityisen varoen ja pienemmillä annoksilla potilailla:

- joilla on Addisonin tauti
- joilla on eturauhasen liikakasvua
- joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta
- joiden keuhkojen tilavuus pienentynyt
- joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2)
- joilla on jokin samanaikainen hermostollinen perussairaus, kun valmistetta annetaan epiduraalisesti
- joilla on käytössä samanaikainen systeeminen glukokortikoidihoito, kun valmistetta annetaan epiduraalisesti.

Pediatriset potilaat:

Vastasyntyneiden ja nuorten imeväisten hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja harkittava tavanomaista pienempää annosta, sillä kyseiset potilaat voivat olla herkkiä opioidien vaikutuksille, etenkin hengitystä lamaavalle vaikutukselle. Morphine Orion 20 mg/ml injektioneste ei sovellu epiduraaliseen käyttöön imeväisille/lapsille.

Iäkkäät:

Koska iäkkäät potilaat ovat herkkiä keskushermostohaittavaikutuksille (sekavuus), ruuansulatuskanavan häiriöille ja munuaisten toiminnan fysiologiselle heikentymiselle, varovaisuutta on noudatettava ja annosta mahdollisesti pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Muiden lääkkeiden, erityisesti trisyklisen masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää haittavaikutusten riskiä entisestään. Tällaisia haittavaikutuksia ovat muun muassa sekavuus ja ummetus.

Tässä potilasryhmässä yleisesti ilmenevät eturauhas- ja virtsatiesairaudet lisäävät virtsaummen riskiä.

Edellä mainitut seikat eivät estä morfiinin käyttöä iäkkäillä potilailla, kunhan ne otetaan huomioon.

Ei saa antaa laskimoon, ellei morfiinin antagonistia ja tekohengityslaitteistoa ole välittömästi saatavilla.

Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistä:

Koska morfiini vähentää maha-suolikanavan toimintaa, muiden lääkkeiden imeytymisnopeus voi hidastua.

Opioidiagonistit / osittaiset opioidiagonistit:

Opioidiagonistit (kuten naltreksoni) ja osittaiset opioidiagonistit (kuten buprenorfiini) voivat sitoutua kilpailevasti opioidireseptoreihin. Tällainen yhteisvaikutus voi nopeuttaa vieroitusoireita potilailla, joilla on opioidiriippuvuus.

MAO:n estäjät:

Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa matalaa verenpainetta, keskushermoston lamaannusta ja hengityslamaa. Morfiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa eikä 14 päivän ajan MAO:n estäjähoidon lopetuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet:

Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa voi lisätä keskushermostolamaa. Tällaisia aineita ovat muun muassa yleisanestesia-aineet, antihistamiinit, alkoholi ja useimmat psykykenlääkkeet.

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).

Rifampisiini:

Rifampisiini lisää morfiinin metaboliaa maksan sytokromi P450:n 3A4-entsyymin induktion kautta, jolloin morfiinin ja sen metaboliitin, morfiini-6-glukuronidin, pitoisuus (sekä AUC että C_{max}) plasmassa vähenee. Rifampisiini vähentää analgeettista vaikutusta huomattavasti. Morfiinin annostarpeen on arvioitu olevan 1,5–2 kertaa suurempi käytettynä samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen laajuus vaihtelee suuresti, joten kliinistä tehoa ja mahdollisia haittavaikutuksia on seurattava tarkasti.

Verihiutaleiden estohoito suun kautta otettavalla P2Y₁₂:n estäjällä:

Äkillistä sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavilla morfiinihoitoa saavilla potilailla on havaittu viivästynyt ja vähentynyt altistus suun kautta otettavalla P2Y₁₂:n estäjällä toteutettavaan verihiiutaleiden estohoitoon. Tämä yhteisvaikutus saattaa liittyä heikentyneeseen suoliston toimintaan ja koskea muita opioideja. Kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta tiedot osoittavat, että morfiinia ja P2Y₁₂:n estäjää samanaikaisesti käytävillä potilailla P2Y₁₂:n estäjän teho voi heikentyä (ks. kohta 4.4). Jos akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavan potilaan morfiinihoitoa ei voida keskeyttää, ja nopea P2Y₁₂:n esto katsotaan välttämättömäksi, voidaan harkita P2Y₁₂:n estäjän antoa parenteraalisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys:

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että morfiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Raskaus:

On vain vähän tietoja morfiinin teratogeenisista riskeistä, kun sitä käytetään raskauden aikana, mutta tähän mennessä saadut kokemukset eivät osoita, että synnyttäisten epämuodostumien riski olisi kohonnut.

Jos äitiä on hoidettu pitkäaikaisesti/säännöllisesti morfiinilla raskauden aikana, on vastasyntyneellä havaittu vieroitusoireita, kuten kohtauksia, ärtyisyyttä, oksentelua ja lisääntyntä kuolleisuutta. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioidikipulääkkeitä raskauden aikana, on seurattava vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän merkkien varalta. Hoitoon voi sisältyä opioideja ja tukihoitoa.

Morfiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, erityisesti kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ellei hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Synnytyskipuun morfiinia saa antaa vain paikallisesti epiduraalitalaan, sillä systeeminen käyttö voi hidastaa synnytystä ja aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman.

Morfiini läpäisee istukan, eikä sitä pidä käyttää synnytyksen toisen vaiheen aikana eikä ennen aikaisessa synnytyksessä, koska se voi aiheuttaa vastasyntyneen hengityslamaa. Elvytys voi olla tarpeen.

Imetys:

Morfiini erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että se voi vaikuttaa rintaruokittuun lapseen. Morfiinia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Morfiinihoito saattaa heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon tilanteissa, joissa vaaditaan erityistä valppautta, kuten autolla ajo.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia. Yleisimmät haittavaikutukset ovat ummetus, pahoinvointi ja sedaatio. Ummetusta ilmenee kaikilla potilailla. Noin 30 % potilaista kokee pahoinvointia ja oksentelua, jotka vähenevät pitkäaikaisessa käytössä. Jos morfiinin käytön yhteydessä ilmenee pahoinvointia ja oksentelua, hoitoon voi tarvittaessa yhdistää antiemeetin. Yleensä sedaatio vähenee muutaman päivän hoidon jälkeen. Sappi- ja virtsateiden kouristuksia voi esiintyä aiemmin altistuneilla potilailla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Yleisyys Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>		Virtsatie- infektio				

<i>Veri ja imukudos</i>	Anemia					
<i>Immuuni-järjestelmä</i>				Anafylaktiset /anafylaktoidit reaktiot		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Ruokahaluttomuus				
<i>Psyykkiset häiriöt¹</i>	Mielialan vaihtelut (yleensä euforia, joskus dysforia)	Toiminnan tason muutos (yleensä suppressio, joskus eksitaatio) ja muutos kognitiivisessa ja sensorisessa suorituskyvyssä (esim. päätöksenteko, havainnoinnin häiriöt, aistiharhat (ohimenevät), painajaiset, erityisesti iäkkäillä), sekavuus, unettomuus	Psyykinen ja fyysinen riippuvuus, disorientaatio, ahdistuneisuus, kiihtymys			
<i>Hermosto</i>	Sedaatio, päänsärky, heitehuimaus	Uneliaisuus, sekavuus	Lisääntynyt kallonsisäinen paine, kouristukset ***, uupumus, vapina, parestesia		Suuret annokset voivat aiheuttaa keskushermoston eksitaatiota (herkistynyt kivuntunto ja allodynia, joihin suurempi annos morfiinia ei saa aikaan vastetta, ks. kohta 4.4), myoklonia	
<i>Silmät</i>		Mioosi	Näköhäiriöt, kuten hämartyntä näkö, kaksoiskuvat, silmävärve			

<i>Sydän</i>			Tiheä-lyöntisyys, harva-lyöntisyys, sydämen-tykytys	Voimattomuus, pyörtyminen, sydämen vajaa-toiminta		
<i>Verisuonisto</i>	Ortostaattinen hypotensio		Kohonnut verenpaine, punastuminen		Laskimotulehdus injektio-paikassa	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus, hypoksia	Hengityslama**, keuhkoputkien supistuminen, hiilidioksidin kertymä	Astma-kohtaus yliherkillä potilailla	Keuhkopöhö	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu	Ilmavaivat	Koliikki, paralyytinen ileus, kuiva suu, turvonnut vatsa, ylävatsavaivat			
<i>Maksaja sappi</i>			Sappiteiden kouristukset	Haimatulehdus		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Kutina (koska morfiini vapauttaa histamiinia)	Lisääntynyt hikoilu	Nokkosihottuma (koska morfiini vapauttaa histamiinia), iho menee kananlihalle		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Lihasjäykkyys, selkäkipu			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Virtsaumpi*	Virtsateiden kouristukset, virtsaputken kouristukset, vähävirtsaisuus			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Kuume		Vieroitusoireita, (levottomuus, oksentelu, lisääntynyt ruokahalu, ärtyisyys, vapina, hyperaktiivisuus, tukossa oleva nenä, kouristukset	Perifeerinen edeema, injektio-paikan rakkulointi ja turvotus		Lääkehoidon vieroitusoireyhtymä ^{2,3}

			ja kimeä itku) on havaittu imeväisillä, joiden äidit ovat käyttäneet morfiinia (ks. kohta 4.6), huono olo, toleranssi			
<i>Tutkimukset</i>		Lisääntynyt ADH:n vapautuminen				

¹ Psykkisiä haittavaikutuksia voi ilmetä morfiinin annon jälkeen, ja niiden voimakkuus sekä luonne voivat vaihdella yksilöittäin (riippuvat persoonallisuudesta ja hoidon kestosta).

² Masentunut mieliala, ahdistuneisuus

³ Huume-/lääkeaineriippuvuus ja lääkehoidon 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.

* Virtsaupehittatapahtuman katsotaan olevan hyvin yleinen epiduraalisen annon yhteydessä.

** Epiduraalisessa annossa tämä haittavaikutus voi ilmaantua enimmillään 24 tunnin kuluttua annosta, mikä johtuu systeemisessä verenkierrossa imeytymiseen tarvittavasta ajasta.

*** Kouristushaittatapahtuman yleisyyden katsotaan olevan tuntematon epiduraalisen annon yhteydessä.

Morfiinin epiduraaliseen antoon voi liittyä myös seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen:

- huulihyperpeksen reaktivaatio.

Hyvin harvinainen:

- vakavat neurologiset oireet, kuten pareesi, joka voi johtua esim. katetrin kärjen alueen granuloomamuodostuksesta (ks. myös kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 muun muassa nuppineulanpään kokoiset pupillit, hengityslama, matala verenpaine, pahoinvointi, ummetus, kalpea, kostea iho, alilämpö, kouristukset (erityisesti lapsilla), mahdollisesti asidoosi, rabdomyolyyysi, munuaisten vajaatoiminta ja aspiraatiokeuhkokuume. Vakavissa tapauksissa oireita voivat olla verenkiertohäiriöt ja kooma. Hengityslama voi aiheuttaa kuoleman.

Yliannostuksen hoito:

Perustelluissa tapauksissa mahahuuhtelu, aktiivihiili, laksatiivi, kun otettu suun kautta. Morfiinimyrkytyksen hengitystä lamaava vaikutus voidaan kumota naloksonilla, aloitusannos 0,4 mg aikuisille (lapsille 0,01 mg/kg) hitaasti laskimoon, annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain. Joissakin tapauksissa voi olla käytännöllistä antaa naloksonia jatkuvana infuusiona. Hengitystä tukeva hoito tarvittaessa (ja PEEP:n säätäminen keuhkopöhössä). Naloksonilla ei voi korvata hengitystä tukevaa hoitoa vakavissa myrkytystapauksissa. Potilasta pitää seurata 24 tunnin ajan, sillä on riski, että hengitysvaikeudet palaavat. Laskimonsisäiset nesteet (elektrolyytit, glukoosi), verikaasujen kontrollointi, asidoosin korjaus. Oireenmukainen hoito.

Toksisuus:

Toksinen annos aikuisille (ei toleranssin yhteydessä) on yleensä 40–60 mg suun kautta (30 mg parenteraalisesti) ja lapsille 5–10 mg suun kautta. Tappava annos aikuisille (ei toleranssin yhteydessä) on 200–300 mg suun kautta ja pienille lapsille noin 20 mg suun kautta. Skopolamiini, unilääkkeet ja alkoholi voimistavat toksisia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA01

Morfiini on opioidi, jolla on voimakas analgeettinen vaikutus. Analgeettinen vaikutus perustuu muuntuneeseen kivun tuntemiseen ja osittain kipukynnyksen kohoamiseen. Morfiinin analgeettinen vaikutus kohdistuu todennäköisesti keskushermoston eri tasoille.

Epiduraalisesti annettu morfiini vaikuttaa suoraan selkäytimen opioidireseptoreihin ja estää selektiivisesti nosiseptiivisten hermoimpulssien johtumista.

Läikkäillä potilailla morfiinin analgeettinen vaikutus voimistuu. Morfiinin keskushermostovaikutuksia ovat myös hengityslama, psyykkiset oireet, pahoinvointi ja oksentelu, mioosi ja anitidiureettisen hormonin vapautuminen. Morfiinin hengitystä lamaava vaikutus johtuu hiilidioksidin stimuloivan vaikutuksen estämisestä medullan hengityskeskuksesta. Tämä vaikutus voi johtaa hengitysvajaukseen potilailla, joiden ventilaatiokapasiteetti on alentunut keuhkosairauden tai muiden lääkevalmisteiden käytön seurauksena. Enkefaliitin jälkeen morfiinin vaikutukset saattavat vahvistua. Morfiinimyrkytys vaatii hengitystä tukevaa hoitoa ja antidootin käyttöä.

Psyykkisenä oireena esiintyy euforiaa, mutta myös masennusta ja uni-, keskittymis- ja muistihäiriöitä. Medullan "trigger zone" -alueen dopamiinireseptoreiden stimulaatiosta johtuen pahoinvointia ja oksentelua saattaa esiintyä. Lisääntynyt antidiureettisen hormonin vapautuminen johtaa virtsamäärien pienentymiseen morfiinihoidon aikana. Morfiini lisää ruuansulatuskanavan sileän lihaksen tonusta. Ruuan kulku ruuansulatuskanavan läpi hidastuu ja seurauksena on ummetus. Lisäksi paine sappi- ja virtsateissa lisääntyy, mistä syystä morfiini ei sovellu hyvin sappiteiden tai virtsateiden kouristuksen hoitoon.

Morfiinilla on riippuvuutta aiheuttavia ominaisuuksia ja sen vaikutuksille voi kehittyä toleranssia. Yleensä tästä ei kuitenkaan aiheudu ongelmia syöpään liittyvän vaikean kivun hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Ihon alle ja lihakseen annettuna: Vaikutus alkaa noin 15–30 minuutin kuluttua, suurin analgeettinen vaikutus 45–90 minuutin kuluttua. Laskimoon annettuna; Vaikutus alkaa heti, suurin analgeettinen vaikutus noin 20 minuutin kuluttua.

Epiduraalisen annoksen analgeettinen vaikutus on havaittavissa noin 10 minuutin kuluttua, ja maksimivaikutus saavutetaan 45–60 minuutin kuluttua injektioista. Epiduraalisesti annettu morfiini imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon.

Jakautuminen:

Jakautumistilavuus on noin 3 l/kg ja sitoutuminen plasman proteiineihin noin 35 %.

Biotransformaatio:

Morfiinin kinetiikka ei ole riippuvainen annoksesta. Päämetaboliitit ovat morfiini-3-glukuronidi (jolta puuttuu kipua lievittävä vaikutus) ja morfiini-6-glukuronidi (teholtaan voimakkaampi kuin morfiini itse).

Eliminaatio:

Vaikutuksen kesto ihon alle, lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen on 4–5 tuntia ja epiduraalisen annon jälkeen noin 12 tuntia.

Morfiinin puhdistuma on noin 24 ml/min/kg ja puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia. Morfiinin eliminaatio tapahtuu pääasiassa glukuronidoinnalla. Morfiini ja sen glukuronidit läpikäyvät enterohepaattisen kierron, ja pieniä määriä morfiinia voidaan todeta virtsassa ja ulosteessa useita päiviä annon jälkeen. Alle 0,1 % morfiinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Morfiini-6-glukuronidi erittyy virtsaan ja saattaa kertyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Maksan tai munuaisten heikentynyt toiminta saattaa vaikuttaa morfiinin eliminaatioon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Urosrotilta on ilmoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä ja kromosomivaurioita sukusoluissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml lasiampullissa, 1, 10 tai 25 ampullin pakkaus.

5 ml lasiampullissa, 5 ampullin pakkaus.

10 ml lasiampullissa, 1 ampullin pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34067

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.2.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Morphine Orion 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg morfinhydroklorid motsvarande 15,2 mg morfin.
5 ml innehåller 100 mg morfinhydroklorid motsvarande 76 mg morfin.
10 ml innehåller 200 mg morfinhydroklorid motsvarande 152 mg morfin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös eller gulaktig lösning, pH 3–5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Morfin kan ges subkutan, intramuskulärt, intravenöst eller epiduralt.

Doseringen är beroende av smärtans svårighetsgrad, patientens ålder och tidigare användning av analgetika.

Betydande variationer kan ses i dosbehovet och responsen också hos patienter med normal lever- och njurfunktion.

Rekommenderad dos:

Vuxna:

Intramuskulär eller subkutan användning: Rekommenderad enkeldos är 5–15 mg. Långsam intravenös användning: 5–10 mg. Vid intravenös administrering är det viktigt att injicera morfinet långsamt, med patienten i liggande ställning. Upprepas vid behov med 4–5 timmars intervall högst 6 gånger per dygn.

Administrering i det torakala eller lumbala epiduralrummet: Den vanliga startdosen är 2–5 mg, oftast utspädd i 6–10 milliliter 0,9 % saltlösning. När den analgetiska effekten har upphört (vanligen efter 6–24 timmar) kan en ny dos om 2–4 mg ges vid behov. Vid långtidsbehandling av smärta hos cancerpatienter krävs ofta högre doser och en kontinuerlig epidural infusion.

Pediatrik population:

Intravenös användning: Endast när en särskilt snabbt insättande effekt krävs:

0,05–0,1 mg/kg, administreras mycket långsamt (spädning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas).

Subkutan och intramuskulär användning: 0,05–0,2 mg/kg, vid behov, högst var 4:e timme. En enkeldos får inte överskrida 15 mg.

Morfin ska ges med försiktighet till spädbarn och små barn, och en lägre dos än vanligt ska övervägas, eftersom de på grund av sin låga kroppsvikt är känsligare för opiater. Morphine Orion 20 mg/ml injektionsvätska är inte lämplig för epidural användning hos spädbarn/barn.

Äldre:

För äldre ska behandlingen inledas med en lägre initialdos, varefter dosen titreras individuellt tills önskat behandlingssvar uppnås. Morfin elimineras långsammare hos äldre, och därför kan en lägre dygnsdos krävas.

Nedsatt leverfunktion:

Halveringstiden förlängs hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför ska morfin ges med försiktighet (se avsnitt 4.4), initialdosen ska minskas, och dosintervallet måste eventuellt förlängas.

Nedsatt njurfunktion:

Doseringen ska utvärderas och minskas individuellt för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt gastrointestinal motilitet:

Doseringen ska justeras med försiktighet hos patienter med nedsatt gastrointestinal motilitet.

Behandlingskontroll:

Illamående, kräkningar och obstipation kan ibland motverkas genom administrering av 0,25–0,5 mg atropin subkutan. Vid gall- eller njurstensanfall får inte enbart morfin ges, eftersom kramperna då kan öka. I dessa fall ska morfin ges i kombination med spasmolytika. Andningsdepression kan hävas med naloxon.

Utsättning av behandlingen:

Om administrering av opioider avbryts plötsligt kan abstinenssyndrom uppkomma. Dosen ska därför minskas gradvis före utsättning av behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra opioider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- paralytisk ileus eller tarmobstruktion
- andningsdepression, svår astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- akut leversjukdom
- akut buk.

4.4 Varningar och försiktighet

Beroende och abstinenssyndrom:

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid läkemedlet används och ju högre doserna är. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller administreringssättet och genom gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Morfin har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidagonister och ska användas med särskild försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk.

Hos pre-, intra- och postoperativa patienter får morfin användas endast med försiktighet, eftersom risken för ileus och andningsdepression i det postoperativa skedet är förhöjd jämfört med icke-opererade patienter.

Patienter som får behandling med MAO-hämmare löper risk för allvarliga interaktioner under behandlingen med MAO-hämmare och i 14 dagar efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.5).

Rifampicin kan minska plasmakoncentrationen av morfin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfingoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

Risk som samtidig användning av sedativa, såsom bensodiazepiner eller motsvarande läkemedel, medför:

Samtidig användning av Morphine Orion och sedativa, såsom bensodiazepiner eller motsvarande läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa reserveras för patienter som saknar behandlingsalternativ. Om läkaren beslutar att förskriva Morphine Orion samtidigt med sedativa ska lägsta effektiva dos användas, och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas mycket starkt att patienterna och personerna som vårdar dem informeras om vilka dessa symtom är, så att de kan vara uppmärksamma på dem (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare:

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

Särskilda försiktighetsåtgärder

Morfin ska användas med försiktighet i följande fall:

Intrakraniell hypertension och huvudskada:

Morfin ska användas med försiktighet hos patienter vars intrakraniella tryck är förhöjt, eftersom det finns risk för att trycket ökar ytterligare. Morfin kan dölja diagnosen eller sjukdomsförloppet hos patienter med huvudskada. Dessa patienter får ges morfin endast om nyttan med behandlingen är klart större än riskerna den medför.

Respiratorisk insufficiens:

Patientens andningsfrekvens ska följas noga. Somnolens kan vara ett tecken på dekomensation. Det är viktigt att minska morfingosen vid samtidig användning av andra analgetika, eftersom sådana kombinationer ökar risken för akut respiratorisk insufficiens.

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom:

Eftersom det finns ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sicklecellsjukdom som får behandling med morfin under en vasookklusiv kris måste de övervakas noga med avseende på symtom på akut bröstsyndrom.

Kronisk obstipation och andra störningar i tarmfunktionen:

Opiater hämmar peristaltiken i de longitudinella fibrerna i den glatta muskulaturen. Därför är det särskilt viktigt att säkerställa att patienten inte uppvisar oklusivt syndrom, i synnerhet ileus, innan behandlingen inleds. Obstipation är ett vanligt besvär hos patienter som får behandling med opiater. Profylaktisk läkemedelsbehandling ska ges samtidigt med morfin.

Binjureinsufficiens:

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjureinsufficiens som kräver övervakning och substitutions-terapi med glukokortikoid. Symtomen på binjureinsufficiens kan bestå av t.ex. illamående, kräkningar, aptitlöshet, trötthet, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Minskad halt av könshormoner och ökad halt av prolaktin:

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med minskad halt av könshormoner och ökad halt av prolaktin. Symtomen på detta innefattar minskad libido, impotens eller amenorré.

Morfin kan sänka tröskeln för anfall hos patienter med epilepsi.

Hyperalgesi som inte svarar på en ytterligare dosökning av morfin kan förekomma, särskilt vid höga doser. Det kan vara nödvändigt att minska morfindosen eller byta ut opioiden.

Patienter som får långvarig epidural behandling ska i samband med kontroller av pumpen undersökas med avseende på tidiga tecken på granulom vid kateterspetsen (t.ex. minskad analgetisk effekt, oväntad ökning av smärtan, neurologiska symtom) för att minimera risken för potentiellt irreversibla neurologiska komplikationer.

Vid förlossningsvärkar får morfin inte ges systemiskt utan endast lokalt i epiduralrummet.

Om morfin administreras nära ryggmärgen (i epiduralrummet) ska samtidig systemisk administrering av andra opioider undvikas, med undantag av vidbehovsläkemedel som ges vid genombrottsmärta.

Morfin ska användas med försiktighet hos patienter:

- med medvetandestörningar
- med anfall
- med gallsjukdom
- med pankreatit
- med hypotension förenad med hypovolemi
- med förmaksfladder och supraventrikulär takykardi
- som får behandling med opiatagonist/-antagonistanalgetika
- som får behandling med något annat CNS-dämpande läkemedel (se avsnitt 4.5)
- som missbrukar alkohol (se även avsnitt 4.5).

Morfin ska användas med särskild försiktighet och i lägre doser hos patienter som:

- har Addisons sjukdom
- har prostatahypertrofi
- har hypotyreos
- har reducerad lungkapacitet
- har nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2)
- har någon samtidig underliggande neurologisk sjukdom, när preparatet ges epiduralt
- samtidigt får systemisk glukokortikoidbehandling, när preparatet ges epiduralt.

Pediatrik population:

Försiktighet ska iaktas och en mindre dos än vanligt övervägas vid behandling av nyfödda och spädbarn, eftersom dessa patienter kan vara känsliga för opioidernas effekter, i synnerhet för den andningsdepressiva effekten. Morphine Orion 20 mg/ml injektionsvätska är inte lämplig för epidural användning hos spädbarn/barn.

Äldre:

Eftersom äldre patienter är känsliga för biverkningar i centrala nervsystemet (förvirring), gastro-intestinala rubbningar och fysiologisk nedsättning av njurfunktionen ska försiktighet iaktas och dosen eventuellt minskas (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av andra läkemedel, i synnerhet tricykliska antidepressiva, ökar risken för biverkningar ytterligare. Sådana biverkningar är bland annat förvirring och obstipation.

Prostata- och urinvägssjukdomar, som förekommer frekvent i denna patientgrupp, ökar risken för urinretention.

Ovannämnda faktorer hindrar inte användning av morfin hos äldre patienter, förutsatt att de tas i beaktande.

Får inte administreras intravenöst, såvida inte en morfinantagonist och apparatur för konstgjord andning finns att tillgå omedelbart.

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allmänt:

Eftersom morfin minskar den gastrointestina motiliteten kan andra läkemedels absorptions hastighet minska.

Opioidagonister/partiella opioidagonister:

Opioidagonister (såsom naltrexon) och partiella opioidagonister (såsom buprenorfin) kan binda kompetitivt till opioidreceptorer. En sådan interaktion kan påskynda abstinenssymtom hos patienter med opioidberoende.

MAO-hämmare:

Samtidig användning kan orsaka hypotension, CNS-depression och andningsdepression. Morfin ska inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter att behandling med MAO-hämmare avslutats (se avsnitt 4.4).

CNS-dämpande läkemedel:

Samtidig användning av andra CNS-dämpande substanser kan öka CNS-depressionen. Sådana substanser är bland annat anestesimedel, antihistaminer, alkohol och de flesta psykofarmaka.

Sedativa, såsom bensodiazepiner eller motsvarande läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa, såsom bensodiazepiner eller motsvarande läkemedel, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall, på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Doserna ska vara små och behandlingstiden vid samtidig användning så kort som möjligt (se avsnitt 4.4).

Rifampicin:

Rifampicin ökar morfinmetabolismen genom inducering av leverenzymet cytokrom P450 3A4, varvid koncentrationen (både AUC och C_{max}) av morfin och dess metabolit, morfin-6-glukuronid, i plasma minskar. Rifampicin minskar den analgetiska effekten signifikant. Dosbehovet av morfin har uppskattats vara 1,5–2 gånger högre vid samtidig användning av rifampicin. Eftersom interaktionens omfattning varierar stort ska den kliniska effekten och potentiella biverkningar följas noga.

Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare:

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y12-hämmare givna för trombocythämning har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som fått behandling med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och gälla andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar en potentiellt minskad effekt av P2Y12-hämmare hos patienter som får samtidig behandling med morfin och en P2Y12-hämmare (se avsnitt 4.4). Om morfinbehandlingen för en patient med akut koronarsyndrom inte kan avbrytas, och snabb P2Y12-hämning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y12-hämmare övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

Djurstudier har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet:

Det finns begränsad mängd data om de teratogena riskerna med användning av morfin under graviditet, men erfarenheterna hittills indikerar inte en ökad risk för medfödda missbildningar.

Om modern fått långvarig/regelbunden behandling med morfin under graviditeten har neonatala abstinenssymtom såsom anfall, irritabilitet, kräkningar och ökad dödlighet observerats. Spädbarn vars mödrar har fått opioidanalgetika under graviditeten ska övervakas för tecken på neonatalt abstinenssyndrom. Behandlingen kan innefatta en opioid och understödande behandling.

Morfin skall användas under graviditet, särskilt under graviditetens tredje trimester, endast då nyttan för modern är större än den potentiella risken för fostret.

Vid förlossningsvärkar får morfin endast ges lokalt i epiduralrummet, eftersom systemisk användning kan fördröja förlossningsarbetet och orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Morfin passerar placenta och ska inte användas under förlossningens andra fas eller vid förtidsbörd, eftersom det kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Återupplivning kan krävas.

Amning:

Morfin utsöndras i bröstmjölk i en sådan omfattning att det kan påverka det ammade barnet. Morfin ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandling med morfin kan resultera i att reaktionsförmågan försämras. Detta ska beaktas i situationer som kräver skärpt uppmärksamhet, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna är dosberoende. De vanligaste biverkningarna är obstipation, illamående och sedering. Obstipation förekommer hos alla patienter. Cirka 30 % av patienterna drabbas av illamående och kräkningar, vilka minskar vid långtidsanvändning. Om illamående och kräkningar uppkommer i samband med användning av morfin kan behandlingen vid behov kombineras med ett antiemetikum. Sederingen minskar vanligen efter några dagars behandling. Gall- och urinvägsspasmer kan förekomma hos predisponerade patienter.

Biverkningsfrekvenserna definieras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Organ-system						
Infektioner och infestationer		Urinvägsinfektion				
Blodet och lymfsystemet	Anemi					
Immunsystemet				Anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner		

Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Organ-system						
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet				
Psyksiska störningar¹	Emotionell instabilitet (vanligen eufori, ibland dysfori)	Förändringar i aktivitetsnivån (vanligen suppression, ibland excitation) och förändringar i den kognitiva och sensoriska kapaciteten (t.ex. beslutsfattande, perceptionsstörningar, hallucinationer [övergående], mardrömmar, särskilt hos äldre), förvirring, insomni	Psyiskt och fysiskt beroende, desorientering, ångest, upprördhet			
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering, huvudvärk, yrsel	Somnolens, förvirring	Förhöjt intrakraniellt tryck, kramper***, trötthet, tremor, parestesi		Höga doser kan orsaka CNS-excitation (hyperalgesi och allodynii som inte svarar på en högre morfingos, se avsnitt 4.4), myokloni	
Ögon		Mios	Synrubbningar, såsom dimsyn, diplopi, nystagmus			
Hjärtat			Takykardi, bradykardi, palpitationer	Asteni, synkope, hjärtsvikt		
Blodkär	Ortostatisk hypotension		Hyper-tension, rodnad		Flebit vid injektionsstället	

Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Organ-system						
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Dyspné, hypoxi	Andningsdepression**, bronk-konstriktion, hyperkapni	Astmaanfall hos överkänsliga patienter	Lungödem	
Magtarmkanalen	Obstipation, illamående, kräkningar	Flatulens	Kolik, paralytisk ileus, muntorrhet, buksvullnad, dyspepsi			
Lever och gallvägar			Gallvägs-spasmer	Pankreatit		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus (eftersom morfin frisätter histamin)	Ökad svettning	Urtikaria (eftersom morfin frisätter histamin), gåshud		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskel-stelhet, ryggsmärta			
Njurar och urinvägar		Urinretention *	Urinvägs-spasmer, urinrörs-spasmer, oliguri			
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Feber		Abstinens-symptom (rastlöshet, kräkningar, ökad aptit, irritabilitet, tremor, hyperaktivitet, nästäppa, kramper och gäll gråt) har observerats hos spädbarn vars mödrar har använt morfin (se avsnitt 4.6), allmän sjukdomskänsla, tolerans	Perifert ödem, blåsbildning och svullnad vid injektionsstället		Läkemedels-utsättnings-syndrom (abstinens) ^{2,3}
Undersökningar		Ökad frisättning av ADH				

¹ Psykiska biverkningar kan uppkomma efter administrering av morfin, och de kan variera individuellt med avseende på intensitet och typ (beror på personligheten och behandlingstiden).

² Dysfori, ångest

³ Drog-/läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens): Användning av opioid-analgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykiskt beroende eller tolerans. Ett abstinenssyndrom kan utvecklas om opioidadministrering avbryts plötsligt eller om patienten ges opioidantagonister. Ibland kan det också uppkomma mellan doser. Avseende hantering, se avsnitt 4.4. De fysiska abstinenssymtom innefattar till exempel följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, förkylningsliknande symtom, takykardi och mydriasis. De psykiska symtomen innefattar dysfori, ångest och irritabilitet. Vid drog-/läkemedelsberoende förekommer också ett tvångsmässigt behov av att få drogen/läkemedlet.

* Biverkningen ”urinretention” bedöms vara mycket vanlig i samband med epidural administrering.

** Vid epidural administrering kan denna biverkning uppkomma högst 24 timmar efter administrering, vilket beror på den tid som behövs för absorption i den systemiska blodcirkulationen.

*** Frekvensen av biverkningen ”kramper” bedöms vara ”ingen känd frekvens” i samband med epidural administrering.

Epidural administrering av morfin kan också vara förenad med följande biverkningar:

Mycket vanliga:

- reaktivering av herpes labialis.

Mycket sällsynta:

- allvarliga neurologiska symtom, såsom pares, som kan vara en följd av t.ex. bildande av granulom vid området runt kateterspetsen (se även avsnitt 4.4).

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

Symtom vid överdosering:

Tecken på överdosering är bland annat knappålsstora pupiller, andningsdepression, hypotension, illamående, obstipation, blek, fuktig hud, hypotermi, kramper (framförallt hos barn), eventuellt acidosis, rabdomyolys, nedsatt njurfunktion och aspirationspneumoni. I allvarliga fall kan symtomen vara cirkulationsrubbnings och koma. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsdepression.

Behandling vid överdosering:

Om befogat ventrikelsköljning, medicinskt kol, laxantia vid oralt intag. Den andningsdepressiva effekten vid morfinintoxikation kan hävas med naloxon; initialdosen är 0,4 mg för vuxen (för barn 0,01 mg/kg) långsamt intravenöst, dosen kan vid behov ökas successivt. Kontinuerlig infusion av naloxon kan i vissa fall vara ett praktiskt alternativ.

Respiratorbehandling vid behov (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan inte ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation. Patienten måste följas i 24 timmar på grund av risken för att andningssvårigheterna återkommer. Intravenösa vätskor (elektrolyter, glukos), blodgaskontroll, acidoskorrigering. Symtomatisk behandling.

Toxicitet:

Toxisk dos för vuxna (utan toleransutveckling) ligger vanligen i intervallet 40–60 mg peroralt (30 mg parenteralt) och för barn 5–10 mg peroralt. Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) är 200–300 mg peroralt och för små barn cirka 20 mg peroralt. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, naturliga opiumalkaloider, opiater, ATC-kod: N02AA01

Morfin är en opioid med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärtröskeln. Morfin utövar troligen sin analgetiska effekt på olika nivåer i CNS.

Epiduralt administrerat morfin utövar sin effekt direkt på opioidreceptorerna i ryggmärgen och hämmar selektivt ledning av nociceptiva nervimpulser.

Hos äldre patienter tilltar den analgetiska effekten av morfin. Till morfinets centralnervösa effekter hör även andningsdepression, psykiska symtom, illamående och kräkningar, mios samt frisättning av antidiuretiskt hormon. Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i medulla. Denna effekt kan leda till respiratorisk insufficiens hos patienter med nedsatt ventilationskapacitet till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra läkemedelspreparat. Efter encefalit kan morfinets effekter förstärkas. Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Bland psykiska symtom förekommer eufori, men också depression samt sömn-, koncentrations- och minnesstörningar. Genom stimulering av dopaminreceptorer i ”triggerzonen” i medulla kan illamående och kräkningar förekomma. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer under morfinbehandling. Morfin ökar tonus i den glatta muskulaturen i magtarmkanalen. Detta leder till obstipation till följd av långsammare passage av föda genom magtarmkanalen. Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar, varför morfin är mindre lämpligt för behandling av gall- eller urinvägsspasmer.

Morfin har beroendeframkallande egenskaper, och tolerans kan utvecklas mot morfineffekterna. Detta brukar dock vanligen inte medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Subkutan och intramuskulär administrering: Effekten sätter in efter cirka 15–30 minuter; maximal analgetisk effekt uppnås efter 45–90 minuter. Intravenös administrering: Effekten sätter in omedelbart; maximal analgetisk effekt uppnås efter cirka 20 minuter.

Den analgetiska effekten av en epidural dos kan observeras efter cirka 10 minuter, och maximal effekt uppnås 45–60 minuter efter en injektion. Epiduralt administrerat morfin absorberas snabbt i den systemiska cirkulationen.

Distribution:

Distributionsvolymen är cirka 3 l/kg och bindningsgraden till plasmaproteiner är cirka 35 %.

Metabolism:

Morfin har inte en dosberoende kinetik. De viktigaste metaboliterna är morfin-3--glukuronid (saknar analgetisk effekt) och morfin-6-glukuronid (mer potent än själva morfinet).

Eliminering:

Effektdurationen efter subkutan, intramuskulär eller intravenös administrering är 4–5 timmar och efter epidural administrering cirka 12 timmar.

Clearance för morfin är cirka 24 ml/min/kg, och halveringstiden är cirka 2–3 timmar. Elimineringen av morfin sker främst genom glukuronidering. Morfin och dess glukuronider genomgår enterohepatisk cirkulering, och små mängder morfin kan detekteras i urin och feces flera dagar efter administrering. Mindre än 0,1 % utsöndras som oförändrat morfin i urinen. Morfin-6-glukuronid utsöndras i urin och kan ackumuleras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt lever- eller njurfunktion kan påverka elimineringen av morfin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för reglering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Fysikalisk-kemisk inkompatibilitet (bildning av utfällningar) har påvisats mellan lösningar av morfinsulfat och 5-fluorouracil.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml i glasampuller i förpackningar om 1, 10 eller 25 ampuller.
5 ml i glasampuller i förpackningar om 5 ampuller.
10 ml i glasampuller i förpackningar om 1 ampull.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Stänk på huden eller i ögonen kan orsaka sveda, rodnad och klåda. Undvik direktkontakt med produkten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34067

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.2.2017
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.3.2022