

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Molnex 10 mg/ml injektioneste, liuos  
Molnex 20 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Molnex *10 mg/ml*

1 ml liuosta sisältää 10 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 7,6 mg:aa morfiinia.  
Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 10 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 7,6 mg:aa morfiinia.

#### Molnex *20 mg/ml*

1 ml liuosta sisältää 20 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 15,2 mg:aa morfiinia.  
Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 20 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 15,2 mg:aa morfiinia.  
Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 100 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 76 mg:aa morfiinia.  
Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 200 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 152 mg:aa morfiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

#### Molnex *10 mg/ml*

1 ml liuosta sisältää 3 mg natriumia.  
Yksi ampulli (1 ml) sisältää 3 mg natriumia.

#### Molnex *20 mg/ml*

1 ml liuosta sisältää 2,4 mg natriumia.  
Yksi ampulli (1 ml) sisältää 2,4 mg natriumia.  
Yksi ampulli (5 ml) sisältää 12 mg natriumia.  
Yksi ampulli (10 ml) sisältää 24 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (inj.).  
Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.  
Liuoksen pH on 3,0–5,0.  
Liuoksen osmolaliteetti on noin 290 mOsmol/kg.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikea ja hyvin vaikea kipu, jota voidaan hoitaa riittävän tehokkaasti ainoastaan opioidikipulääkkeillä.

Molnex on tarkoitettu aikuisille ja lapsille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Molhex-valmisteeseen annostus on mukautettava kivun voimakkuuteen ja potilaan yksilölliseen herkkyyteen. Annosta ja antoväliä on titrattava potilaan vasteen mukaan, kunnes kivunlievitys saavutetaan.

Suosittelut aikuisten ja lasten kerta-annosten annosalueet on tarkoitettu ohjaukseksi yksilöllistä annostusta määritettäessä.

### **Lihakseen tai ihon alle**

*Aikuiset:* 5–20 mg morfiinihydrokloridia enintään 4 tunnin välein.

*Lapset:* 0,05–0,2 mg morfiinihydrokloridia painokiloa kohden enintään 4 tunnin välein. Kerta-annos ei saa ylittää 15 mg:aa.

### **Laskimoon**

Vain, jos vaikutuksen nopea alkaminen on tarpeen.

*Aikuiset:* 5–10 mg morfiinihydrokloridia hitaana injektiona (10 mg/min, tarvittaessa laimennettuna 0,9-prosentisella [9 mg/ml] natriumkloridiliuoksella).

*Lapset:* 0,05–0,1 mg morfiinihydrokloridia painokiloa kohden hyvin hitaasti annettuna (laimentaminen 0,9-prosentisella [9 mg/ml] natriumkloridiliuoksella on suositeltavaa).

*Vastasyntyneet:* Varovaisuutta on noudatettava. Laskimonsisäisen annoksen pienentämistä 50 %:lla on harkittava hoidettaessa alle 10 päivän ikäisiä täysiaikaisia vastasyntyneitä.

### **Epiduraaltilaan**

*Aikuiset:* Tavallinen aloitusannos on 2–5 mg, joka useimmiten laimennetaan 6–10 millilitralla 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta. Kipua lievittävän vaikutuksen hävittyä, yleensä 6–24 tunnin jälkeen, voidaan tarvittaessa antaa toinen, 2–4 mg:n annos.

*Lapset:* 0,05–0,1 mg morfiinihydrokloridia painokiloa kohden (laimentaminen 0,9-prosentisella [9 mg/ml] natriumkloridiliuoksella on suositeltavaa).

### **Selkäydinnesteeseen**

*Aikuiset:* 0,5–1 mg morfiinihydrokloridia (laimennettuna 1–4 millilitralla 0,9-prosentista [9 mg/ml] natriumkloridiliuosta tai 5–10-prosentista [50–100 mg/ml] glukoosiliuosta).

*Lapset:* 0,02 mg morfiinihydrokloridia painokiloa kohden (laimennettuna 0,9-prosentisella [9 mg/ml] natriumkloridiliuoksella tai 5–10-prosentisella [50–100 mg/ml] glukoosiliuoksella).

Koska vaikutus on pidempikestoinen epiduraaltilaan ja etenkin selkäydinnesteeseen annettaessa, vuorokausiannos näitä antotapoja käytettäessä vastaa usein kerta-annostietoja. Epiduraaltilaan ja selkäydinnesteeseen annettavien annosten antoväli on yleensä 12–24 tuntia.

### **Maksan vajaatoiminta**

Puoliintumisaika on pidempi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Aloitusannosta on pienennettävä, ja antovälin pidentäminen saattaa olla tarpeen.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta on arvioitava ja pienennettävä yksilöllisesti.

### **Iäkkäät potilaat**

Iäkkäät (yleensä vähintään 75 vuoden ikäiset) potilaat sekä potilaat, joiden yleistila on huono, voivat olla tavallista herkempiä morfiinille. Näin ollen annosta säädettyä on noudatettava erityistä varovaisuutta ja/tai antoväliä on pidennettävä.

### *Annoksen säätämistä koskevia lisäohjeita*

Yleisesti ottaen potilaalle on pyrittävä antamaan pienin mahdollinen annos, joka on kuitenkin riittävän suuri lievittämään kipua.

Hoidettaessa kroonista kipua toistuvilla injektioilla on suositeltavaa noudattaa kiinteää annosaikataulua.

Jos potilaan kipua hoidetaan myös muulla tavalla (esim. leikkaus, pleksuspuudutus), annosta on säädettävä uudelleen toimenpiteen jälkeen.

### Antotapa

Molnex annetaan injektiona lihakseen tai ihon alle tai injektiona tai infuusiona laskimoon, epiduraalitalaan tai selkäydinnesteeseen.

Annosvirheiden välttämiseksi Molnex on laimennettava silloin, kun sitä annetaan annoksina, jotka edellyttävät hyvin pienien valmistemäärien käyttöä (ks. kohta 6.6).

Ennen epiduraalitalaan tai selkäydinnesteeseen antoa liuos on suodatettava lasiampullin avaamisen jälkeisen hiukkaskontaminaation varalta.

Muiden antoreittien osalta tulee noudattaa paikallisia suosituksia ja kliinisiä suodatusta koskevia ohjeita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa sekä yhteensopivista liuoksista.

### Hoitotavoitteet ja käytön lopettaminen

Ennen Molnex-hoidon aloittamista potilaan kanssa on sovittava hoitosuosituksen mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve (esim. keskeyttämällä anto) ja pohtia hoidon lopettamista sekä muuttaa tarvittaessa annostusta. Mikäli mahdollista, hoidon antotapaa on muutettava sopivammaksi. Kun potilas ei enää tarvitse Molnex-hoitoa, annosta voi olla aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden estämiseksi. Jos kipu ei lieydy riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

### Hoidon kesto

Molnex-hoitoa ei saa jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Molnex -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ileus
- hengityslama
- vaikeat krooniset obstruktiiviset hengitystiesairaudet
- liiallinen keuhkoputkieritteiden määrä
- äkillinen vatsakipu
- akuutti maksasairaus
- akuutti kallovamma ja kallonsisäinen hypertensio hengityslaittehoitoon puuttuessa
- kontrolloimaton epilepsia.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Erityisen huolellinen seuranta sekä tarvittaessa annoksen pienentäminen ovat tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- opioidiriippuvuus
- tajunnan heikentyminen
- sairaudet, joissa hengityskeskusten toiminta ja hengitystoiminta heikentyvät tai joissa niiden heikentyminen on estettävä
- keuhkosydänsairaus
- sairaudet, joissa aivopaine on kohonnut, jos hengityslaittehoitoa ei käytetä
- hypotensio, johon liittyy hypovolemia
- eturauhasen liikakasvu, johon liittyy jäännösvirtsaisuutta (virtsaumasta johtuva virtsarakon repeytymisen riski)
- ahtauma virtsateissä tai virtsakivikipukohtaus
- sappitiesairaudet
- obstruktiiviset ja tulehdukselliset suolistosairaudet
- feokromosytooma
- haimatulehdus
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- epileptiset kohtaukset tai lisääntynyt taipumus saada kouristuskohtauksia
- hoito opioidiagonisti-antagonisteihin kuuluvilla kipulääkkeillä (ks. kohta 4.5)
- Addisonin tauti
- selkäydinnesteeseen tai epiduraalitalaan anto potilaille, joilla on hermostosairaus tai jotka saavat samanaikaista systeemistä glukokortikoidihoitoa.

Hengityslama on merkittävin opioidiylännostukseen liittyvä riski.

#### Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Molnex, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta.

Molnex toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (Opioid Use Disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä.

Molnex väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheenjäsenillä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esimerkiksi vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Molnex-hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava ennen hoitoa ja sen aikana myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Jos näitä merkkejä esiintyy, potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehävähäisen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten aineiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuksien hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Asianmukaisessa annossa kroonisille kipupotilaille psyykkisen riippuvuuden riskiä voidaan pitää merkittävästi pienempänä ja/tai differentioituneena.

#### Vieroitusoireyhtymä

Vieroitusoireyhtymän 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.

### Leikkaustoimenpiteet

Molnex-valmistetta on käytettävä varoen ennen leikkauksia, niiden aikana ja niiden jälkeen, sillä ileuksen ja hengityslaman riski on suurempi leikkauksen jälkeisessä vaiheessa verrattuna leikkaamattomiin potilaisiin.

### Äkillinen keuhkoverenkierto-oireyhtymä sirppisolutautia sairastavilla potilailla

Koska äkillisen keuhkoverenkierto-oireyhtymän ja morfiinin käytön välillä on mahdollinen yhteys sirppisolutautia sairastavilla potilailla, joita hoidetaan morfiinilla vaso-okklusiivisen kriisin aikana, heitä on seurattava tiiviisti äkillisen keuhkoverenkierto-oireyhtymän oireiden varalta.

### Ruoansulatuselimistö

Morfiinin kipua lievittävä vaikutus saattaa peittää alleen vaikeita vatsansisäisiä komplikaatioita, kuten suolen puhkeaman.

Opioidit estävät sileiden lihasten pitkittäisten lihassyiden peristaltiikkaa. Ennen hoidon aloittamista on siksi välttämätöntä varmistaa, ettei potilaalla ole tukkeuttavaa oireyhtymää, etenkään ileusta. Ummetus on yleinen ongelma opioidihoidossa. Morfiinihoidon lisäksi on siksi annettava ummetusta ennaltaehkäisevää hoitoa.

### Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

### Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Morfiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan. Useimmat näistä reaktioista ilmenevät hoidon ensimmäisten kymmenen päivän aikana. Potilaille on kerrottava akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin löydöksistä ja oireista, ja heitä on neuvottava hakeutumaan hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee.

Jos näihin ihoreaktioihin viittaavia löydöksiä ja oireita ilmenee, morfiinin käyttö on lopetettava ja tulee harkita vaihtoehtoja hoitoa.

### Maksa ja sappi

Morfiini voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriötä ja kouristuksia ja lisätä siten sappiteiden painetta sekä sappiteiden oireiden ja haimatulehduksen riskiä.

### 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.

### Kipuerkkyys

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

Molnex-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 Molnex-valmisteen 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).

#### Verihiutaleiden estohoito suun kautta otettavilla P2Y12-reseptorin salpaajilla

Samanaikaisen hoidon P2Y12-reseptorin salpaajalla ja morfiinilla on havaittu heikentävän P2Y12-reseptorin salpaajan tehoa ensimmäisen vuorokauden kuluessa (ks. kohta 4.5).

#### MAO-estäjät

MAO-estäjähoitoa saavat potilaat ovat sen aikana sekä MAO-estäjähoidon päättymisen jälkeisten 14 vuorokauden aikana alttiita vakaville yhteisvaikutuksille (ks. kohta 4.5).

#### Rifampisiini

Rifampisiini saattaa pienentää morfiinin plasmapitoisuutta. Morfiinin kipua lieventävää vaikutusta on seurattava ja sen annoksia muutettava rifampisiinihoidon aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Muut hoitoon liittyvät varoimet

Morfiinia ei saa antaa ainoana lääkkeenä sappi- tai munuaiskivikipuhoitauksiin, sillä se saattaa lisätä kouristelua. Näissä tapauksissa morfiinia on annettava yhdessä spasmolyyttien kanssa.

Hengityslamaa voidaan lievittää naloksonilla.

Potilaita, jotka saavat pitkäaikaista selkäydinnesteeseen tai epiduraalitaalain annettavaa hoitoa, on seurattava katetrin kärjen granuloomien varhaisten merkkien (esim. kivunlievityksen heikentymisen, kivun odottamattoman pahenemisen tai neurologisten oireiden) varalta pumpputarkastusten yhteydessä mahdollisesti korjautumattomien neurologisten komplikaatioiden välttämiseksi.

#### Pediatriset potilaat

Molnex-valmisteen käyttö alle 1 vuoden ikäisille lapsille edellyttää erityistä varovaisuutta, sillä tämän ikäryhmän lapset ovat erityisen herkkiä sen hengitystoimintaa heikentävälle vaikutukselle (ks. kohta 4.2).

#### Apuaineet

##### **Molnex 10 mg/ml**

Tämä lääkevalmiste sisältää 3 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

##### **Molnex 20 mg/ml**

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,4 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,12 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Seuraavat tätä lääkevalmistetta koskevat yhteisvaikutukset on huomioitava:

#### Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Morfiinin samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa voi voimistaa morfiinin haittavaikutuksia tavanomaisilla annoksilla. Muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi rauhoittavat lääkkeet, nukutusaineet, unilääkkeet, neuroleptit, barbituraatit, masennuslääkkeet, antiemeettiset lääkkeet/antihistamiinit, gabapentiini tai pregabaliini, muut opioidilääkkeet tai alkoholi. Tämä koskee etenkin mahdollista hengityslamaa, sedaatiota, hypotensiota tai koomaa.

#### 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).

#### Opioidiagonisti-antagonisteihin kuuluvat kipulääkkeet

Yhdistetyt morfiiniagonisti-antagonistit (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) heikentävät morfiinin kipua lievittävää vaikutusta sitoutumalla kilpailevasti reseptoreihin ja lisäävät siten vieroitusoireiden riskiä.

#### Antikolinergiset lääkkeet

Antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet (esim. psykykenlääkkeet, antihistamiinit, pahoinvointilääkkeet ja Parkinsonin taudin lääkkeet) voivat voimistaa opioidien antikolinergisia haittavaikutuksia (esim. ummetusta, suun kuivumista ja virtsaamishäiriöitä).

#### Lihasselaksantit

Morfiini voi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta.

#### MAO-estäjät

Petidiiniä saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa MAO-estäjillä opioidin antoa edeltävien 14 vuorokauden aikana, on havaittu henkeä uhkaavia keskushermostoon, hengitykseen ja verenkiertoon kohdistuvia yhteisvaikutuksia. Tätä ei voida poissulkea myöskään Molnex-valmisteen kohdalla.

#### Rifampisiini

Rifampisiinin samanaikainen anto saattaa heikentää morfiinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Rifampisiini lisää morfiinin metaboloitumista indusoimalla maksan sytokromi P450-3A4 -entsyymejä, mikä pienentää morfiinin ja sen morfiini-6-glukuronidi-metaboliitin pitoisuutta plasmassa (sekä AUC- että  $C_{max}$ -arvoa). Tarvittava morfiiniannos on arviolta 1,5–2 kertaa suurempi yhteiskäytössä rifampisiinin kanssa.

#### Verihiutaleiden estohoito suun kautta otettavilla P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajilla

Altistuksen verihiiutaleiden estohoitona suun kautta annetuille P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajille on havaittu viivästyvän ja vähenevän morfiinihoitoa saavilla akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavilla potilailla. Tämä yhteisvaikutus saattaa liittyä maha-suolikanavan motiliteetin vähentymiseen, ja se koskee myös muita opioideja. On olemassa viitteitä siitä, että morfiinin ja P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajien samanaikainen anto voi heikentää P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajan vaikutusta, joskaan tämän kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 4.4). Akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavilla potilailla, joille sekä morfiinin antoa että nopeaa P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpausta pidetään välttämättömänä, voidaan harkita parenteraalisen P2Y<sub>12</sub>-reseptorin salpaajan käyttöä.

#### Muut opioidit

Selkäytimen lähelle (epiduraalitaalaa tai selkäydinesteeseen) annettaessa on vältettävä muiden opioidien samanaikaista systeemistä antoa, ellei niitä käytetä lisälääkityksenä kipuhuippuihin.

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

### *Raskaus*

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole riittävästi mahdollisen teratogeenisuusriskin arviointiin. Morfiini läpäisee veri-istukkaesteen. Eläinkokeissa tiineille naaraille annetun morfiinin on todettu voivan aiheuttaa haittaa jälkeläisille missä tahansa tiineyden vaiheessa annettuna (ks. kohta 5.3). Morfiinia saa siksi käyttää raskauden aikana vain, jos hyöty äidille on selvästi suurempi kuin lapsen kohdistuva riski.

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioidikipulääkkeitä raskauden aikana, on seurattava vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän merkkien varalta. Hoitoon voi sisältyä opioideja ja tukihoitoa.

### *Synnytys*

Morfiini voi pidentää tai lyhentää supistusten kestoa. Vastasyntyneitä, joiden äiti on saanut opioidikipulääkkeitä synnytyksen aikana, on seurattava hengityslaman tai vieroitusoireyhtymän varalta ja tarvittaessa hoidettava spesifisellä opioidiantagonistilla.

Synnytysskipuun käytettäessä morfiinia saa antaa vain paikallisesti epiduraalitalaan, sillä systeeminen anto saattaa viivästyttää synnytystä ja aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman.

#### *Imetys*

Morfiini erittyy rintamaitoon ja saavuttaa siellä suuremman pitoisuuden kuin äidin plasmassa. Koska pitoisuus vastasyntyneellä voi nousta kliinisesti merkittäväksi, imetystä ei suositella.

#### *Hedelmällisyys*

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Morfiini voi heikentää valppautta ja reaktiokykyä siinä määrin, että kyky ajaa tai käyttää koneita heikkenee tai häviää.

Tämä on odotettavissa etenkin hoidon alussa, annosta suurennettaessa, valmistetta vaihdettaessa sekä yhteiskäytössä alkoholin tai rauhoittavien lääkkeiden kanssa.

Hoitavan lääkärin on arvioitava kukin tilanne erikseen. Vakaassa hoidossa potilasta ei yleensä tarvitse kieltää ajamasta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten arvioinnissa on käytetty seuraavia yleisyysluokkia:

Hyvin yleinen:	( $\geq 1/10$ )
Yleinen:	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Melko harvinainen:	( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
Harvinainen:	( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Hyvin harvinainen:	(< $1/10\ 000$ )
Tuntematon:	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

#### Immuunijärjestelmä

*Tuntematon:* Anafylaktiset reaktiot, anafylaktoidiset reaktiot.

#### Umpieritys

*Hyvin harvinainen:* Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH; pääasiallinen oire: hyponatremia).

#### Psyykkiset häiriöt

Morfiinilla on useita erilaisia psyykkisiä haittavaikutuksia, joiden voimakkuus ja tyyppi vaihtelevat eri yksilöiden välillä (persoonallisuuden ja hoidon keston mukaan).

*Hyvin yleinen:* Muutokset mielialassa; yleensä euforia, mutta myös dysforia.

*Yleinen:* Muutokset toimeliaisuudessa (yleensä toimeliaisuuden vähentyminen, mutta myös toimeliaisuuden lisääntyminen tai kiihtymystilat), unettomuus ja muutokset kognitiivisessa suorituskyvyssä ja aistimuksissa (esim. ajattelukyvyyn heikentyminen, havaintokyvyyn heikentyminen / aistiharhat, ajan ja paikan tajun hämärtyminen).

*Hyvin harvinainen:* Riippuvuus<sup>1</sup> (ks. myös kohta 4.4), libidon heikentyminen tai erektiohäiriöt.

#### Hermosto

Morfiini aiheuttaa annosriippuvaista hengityslamaa ja sedaatiota, jonka voimakkuus vaihtelee lievästä väsymyksestä uneliaisuuteen.

*Yleinen:* Päänsärky, huimaus, liukahikoilu.

*Melko harvinainen:* Aivopaineen kohoaminen, parestesia.



*Hyvin harvinainen:* Vapina, tahaton lihasten nykiminen, epileptiset kohtaukset (etenkin epiduraalitalaan tai selkäydinnesteeseen annossa).

*Tuntematon:* Allodynia, kipuherkkyys (ks. kohta 4.4).

Morfiinin epiduraalitalaan tai selkäydinnesteeseen annossa voi lisäksi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

*Melko harvinainen:* Huuliherpesinfektion uudelleen aktivoituminen.

*Hyvin harvinainen:* Vaikeat neurologiset oireet, kuten pareesi, jotka saattavat johtua katetrin kärjen alueelle muodostuneesta granuloomasta (ks. myös kohta 4.4).

### Silmät

*Hyvin harvinainen:* Näön hämärtyminen, diplopia ja silmävärve.

Mustuaisten supistuminen on tyypillistä morfiinihoidossa.

### Sydän

*Melko harvinainen:* Kliinisesti merkittävä verenpaineen lasku tai nousu ja kliinisesti merkittävä sykkeen hidastuminen tai nopeutuminen.

Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Yleinen:* Hypoksia.

*Melko harvinainen:* Hengityslama, hyperkapnia.

*Harvinainen:* Bronkospasmi.

*Hyvin harvinainen:* Hengenahdistus. Ei-sydänperäistä keuhkopöhöä on havaittu tehohoitopotilailla.

*Tuntematon:* Sentraalinen uniapneaoireyhtymä.

Morfiinin epiduraalitalaan tai selkäydinnesteeseen annossa voi lisäksi esiintyä seuraava haittavaikutus:

*Hyvin harvinainen:* Viiveellä esiintyvä hengityslama (enimmillään 24 tunnin jälkeen annosta).

### Ruoansulatuselimistö

Annosriippuvaista pahoinvointia ja suun kuivumista voi esiintyä.

Ummetus on tyypillistä pitkäaikaisessa hoidossa.

*Yleinen:* Oksentelu (etenkin hoidon alussa), ruokahalun heikentyminen, dyspepsia ja dysgeusia.

*Harvinainen:* Haimaentsyymien erityksen lisääntyminen tai haimatulehdus.

*Hyvin harvinainen:* Ileus, vatsakipu.

*Tuntematon:* Suun kuivuminen.

### Maksa ja sappi

*Harvinainen:* Sappikivikipukohtaus.

*Hyvin harvinainen:* Maksaentsyymiarvojen kohoaminen.

*Tuntematon:* Oddin sulkijalihaksen kouristus.

### Iho ja ihonalainen kudος

*Yleinen:* Yliherkkyysreaktiot, kuten nokkosihottuma, kutina.

*Hyvin harvinainen:* Kasvojen punoitus. Muut ihottumat, kuten eksanteema, ja perifeerinen turvotus (jotka häviävät hoidon lopettamisen jälkeen).

*Tuntematon:* Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).

### Luusto, lihakset ja sidekudos

*Hyvin harvinainen:* Lihaskouristukset, lihasjäykkyys.

### Munuaiset ja virtsatiet

*Hyvin yleinen:* Virtsaumpi epiduraalitalaan annon jälkeen.

*Yleinen:* Epätäydellinen rakon tyhjentäminen.

*Harvinainen:* Munuaiskivikipukohtaus.

## Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen voimattomuus, äärimmäisissä tapauksissa pyörtyminen.

Potilaille voi kehittyä toleranssi.

*Harvinainen:* Lääkehoidon vieroitusoireyhtymä.<sup>1</sup>

*Hyvin harvinainen:* Voimattomuus, huonovointisuus, vilunväristykset, amenorrea. Hammasmuutokset, joskaan syy-yhteyttä morfiinihoitoon ei voitu varmistaa.

### <sup>1</sup> Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Molnex toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen myös terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

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. Psyykkisiä oireita ovat masentunut mieliala, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys.

Riippuvuudessa esiintyy myös pakonomaista tarvetta saada huumetta/lääkettä.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Myrkytyksen oireet*

Koska herkkyys morfiinille vaihtelee suuresti eri yksilöiden välillä, myrkytyksen merkkejä voi ilmetä aikuisilla alkaen kerta-annoksista, jotka vastaavat noin 30 mg:n ihon alle tai laskimoon annettavaa annosta. Karsinoomapotilailla tätä suuremmat annokset ovat tavallisia, eivätkä ne yleensä aiheuta vaikeita haittavaikutuksia.

Kolme opioidimyrkytyksen merkkiä ovat mioosi, hengityslama ja kooma. Mustuaiset ovat aluksi nuppineulan pään kokoiset, minkä jälkeen ne laajenevat voimakkaan hypoksian seurauksena. Hengitystaajuus on voimakkaasti hidastunut (hitaimmillaan 2–4/min). Potilas muuttuu syanoottiseksi.

Morfiinin yliannostus aiheuttaa uneliaisuutta, horrostilan ja lopulta kooman. Verenpaine on aluksi normaali, mutta laskee sen jälkeen nopeasti myrkytyksen edetessä. Verenpaineen laskun jatkuminen voi johtaa sokkitilaan. Takykardiaa, bradykardiaa ja rbdomyolyysia voi esiintyä. Potilaan ruumiinlämpö laskee. Luustolihakset ovat yleensä rentoina; yleistyneitä kouristuskohtauksia voi esiintyä joissakin tapauksissa, etenkin lapsilla. Aspiraatiokeuhkokuumetta voi esiintyä. Kuoleman syyinä on yleensä hengitysvajaus tai komplikaatiot, kuten keuhkopöhö.

### *Myrkytyksen hoito*

Tajuttomille potilaille, joiden hengitys on pysähtynyt, on annettava hengityslaittehoitoa, tehtävä intubaatio ja annettava opioidiantagonistia (esim. 0,4 mg naloksonia) laskimoon. Pitkittyvän hengitysvajauksen tapauksessa kerta-annos on toistettava 1–3 kertaa 3 minuutin välein, kunnes hengitystaajuus normalisoituu ja potilas reagoi kipuun.

Potilasta on seurattava huolellisesti (vähintään 24 tunnin ajan), sillä opioidiantagonistin vaikutuksen kesto on lyhyempi kuin morfiinin ja näin ollen hengitysvajauksen uusiutumisen mahdollisuus on huomioitava.

Opioidiantagonistin kerta-annos lapsilla on 0,01 mg painokiloa kohden.

Lisäksi toimenpiteet lämmönhukan estämiseksi ja hypovolemian korjaamiseksi saattavat olla tarpeen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, ATC-koodi: N02AA01

Morfiini on fenantreenialkaloidi, jolla on opioidiagonistisia ominaisuuksia. Se sitoutuu suurella affiniteetilla  $\mu$ -reseptoreihin.

#### Keskushermostovaikutukset

Morfiinilla on analgeettinen, antitussiiivinen, sedatiivinen, hengitystä lamaava, mioottinen, antidiureettinen, emeettinen ja (myöhemmässä vaiheessa) antiemeettinen sekä lievästi verenpainetta alentava ja sykettä hidastava vaikutus.

Epiduraaltilaan annettuna morfiini vaikuttaa suoraan selkäytimen opioidireseptoreihin ja estää valikoivasti nosiseptiivisten hermoimpulssien johtumista.

#### Perifeeriset vaikutukset

Ummetus, sappiteiden sulkijalihasten supistuminen, virtsarakon lihasten ja sulkijalihaksen jänteiden lisääntyminen, mahanportin supistumisesta johtuva mahalaukun tyhjentyminen hidastuminen, histamiinin vapautumisesta johtuva ihon punoitus, nokkosihottuma, kutina ja (astmaatikoilla) bronkospasmi sekä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin kohdistuvasta vaikutuksesta johtuvat muutokset kortikosteroidien, sukupuolihormonien, prolaktiinin ja antidiureettisen hormonin vaikutuksissa, mikä saattaa aiheuttaa kliinisiä oireita.

Luonnollisten opioidien mukaan lukien morfiinin on *in vitro* -tutkimuksissa ja eläinkokeissa havaittu vaikuttavaan immuunijärjestelmään eri tavoin. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Ihon alle ja lihakseen anto: Vaikutus alkaa 15–30 minuutin kuluttua annosta, ja suurin kipua lievittävä vaikutus saavutetaan 45–90 minuutin kuluttua annosta. Laskimoon anto: Vaikutus alkaa heti, ja suurin kipua lievittävä vaikutus saavutetaan noin 20 minuutin kuluttua annosta.

Epiduraaltilaan annettu annos alkaa vaikuttaa noin 10 minuutin jälkeen, ja suurin vaikutus saavutetaan noin 45–60 minuutin kuluttua injektioista. Epiduraaltilaan annettu morfiini kulkeutuu nopeasti systeemiseen verenkiertoon.

#### Jakautuminen

Noin 20–35 % morfiinista sitoutuu plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiinifraktioon. Morfiinin jakautumistilavuus laskimoon annetun 4–10 mg:n kerta-annoksen jälkeen on 1,0–4,7 l/kg. Pitoisuus kudoksissa on suurin maksassa, munuaisissa, maha-suolikanavassa ja lihaksissa. Morfiini läpäisee veri-aivoesteen.

#### Biotransformaatio

Morfiini metaboloituu pääasiassa maksassa, mutta myös suoliston epiteelissä. Tärkein vaihe on fenolihydroksyyliiryhmän glukuronidaatio maksan UDP-glukuronyylitransferaasin ja N-demetylaation välityksellä.

Päämetaboliitit ovat ensisijaisena morfiini-3-glukuronidi sekä pieninä määrinä esiintyvä morfiini-6-glukuronidi. Muita metaboliatuotteita ovat sulfaattikonjugaatit sekä oksidatiiviset

metaboliitit, kuten normorfiini, morfiini-N-oksidi ja asemassa 2 oleva hydroksyloitunut morfiini. Glukuronidien puoliintumisaika on huomattavasti pidempi kuin vapaan morfiinin. Morfiini-6-glukuronidi on biologisesti aktiivinen. On mahdollista, että pitkittynyt vaikutus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johtuu tästä metaboliitista.

### Eliminaatio

Vaikutuksen kesto on 4–6 tuntia ihon alle, lihakseen tai laskimoon annettaessa, noin 12 tuntia epiduraaltilaan annettaessa ja vielä pidempi selkäydinnesteeseen annettaessa. Noin 80 % suun kautta tai parenteraalisesti annetusta morfiinista erittyy virtsaan (10 % muuttumattomana morfiinina, 4 % normorfiinina ja 65 % glukuronideina; morfiini-3-glukuronidin ja morfiini-6-glukuronidin keskinäinen suhde on 10:1). Morfiinin eliminaation puoliintumisaika vaihtelee voimakkaasti eri yksilöiden välillä. Parenteraalisen annon jälkeen se on keskimäärin 1,7–4,5 tuntia. Noin 9 tunnin puoliintumisaikojä on havaittu joissakin tapauksissa. Noin 10 % morfiiniglukuronidista erittyy sapen kautta ulosteeseen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaisessa morfiinin käytössä keskushermoston herkkyys morfiinille vähenee. Tottumista voi tapahtua siinä määrin, että potilas sietää annoksia, jotka olisivat hoidon alussa aiheuttaneet hengityslaman. Morfiinin vaikutuksen euforiakomponentin vuoksi riippuvuuden riski on olemassa (ks. myös kohta 4.4).

Selvästi positiiviset mutageenisuutta koskevat löydökset osoittavat morfiinin olevan klastogeeninen ja että tämä vaikutus kohdistuu myös sukusoluihin.

Pitkäaikaisia tuumorigeenisuutta koskevia eläinkokeita ei ole tehty.

Eläinkokeissa tiineille naaraille annetun morfiinin on todettu voivan aiheuttaa haittaa jälkeläisille missä tahansa tiineyden vaiheessa annettuna (havaittuja haittoja ovat keskushermoston epämuodostumat, kasvun hidastuminen, kivesten atrofia, välittäjäainejärjestelmän ja käyttäytymisen muutokset sekä riippuvuus). Urosrotilta on ilmoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä ja kromosomivaurioita sukusoluissa. Lisäksi morfiini vaikutti useilla eläinlajeilla urosten sukupuolikäyttäytymiseen ja naaraiden hedelmällisyyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Väkevä kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

Ampullin avaamisen jälkeen  
Valmiste on käytettävä heti.

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 tunnin ajan 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa, kun valmiste on laimennettu:

- 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella pitoisuuteen 0,067 mg/ml, 0,4 mg/ml tai pitoisuuteen 1 mg/ml
- 10-prosenttisella (100 mg/ml) glukoosiliuoksella pitoisuuteen 1 mg/ml.

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Värittömät OPC ("one-point cut")-lasiampullit.

Ampullit ovat suojakalvon sisällä. Suojakalvo on ulkopakkauksen sisällä..

Pakkauskoot:

**Molnex 10 mg/ml**

5 tai 10 x 1 ml:n ampullia

**Molnex 20 mg/ml**

5, 10 tai 25 x 1 ml:n ampullia

5 tai 10 x 5 ml:n ampullia

5 tai 10 x 10 ml:n ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

Lääkevalmiste voidaan laimentaa 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella tai 5–10-prosenttisella (50–100 mg/ml) glukoosiliuoksella (ks. kohta 4.2).

Annosvirheiden välttämiseksi Molnex on laimennettava silloin, kun sitä annetaan lapsille hyvin pieniä valmistemääriä vastaavina annoksina. Potilaan painon ja annoksen mukaiset suositellut liuosmäärät laimentamisen jälkeen on annettu alla olevassa taulukossa (taulukko 1).

Annosvirheiden välttämiseksi Molnex on laimennettava silloin, kun sitä annetaan aikuisille potilaille annoksina, jotka edellyttävät pienien valmistemäärien käyttöä, eli 0,5–1,0 mg:n annoksina selkäydinnesteeseen. Annoksen mukaiset suositellut liuosmäärät laimentamisen jälkeen on annettu alla olevassa taulukossa (taulukko 2).

Säiliötä on ravistettava huolellisesti perusteellisen sekoittumisen varmistamiseksi, ennen kuin asianmukainen määrä liuosta vedetään antoruiskuun.

Ks. täydelliset annossuositukset kohdasta 4.2.

**Taulukko 1: Laimentamisen jälkeiset, painon ja annoksen mukaiset liuosmäärät pediatrialle potilaille annettaville pienille morfiiniannoksille**

Potilaan paino (kg)	Annos painokiloa kohden (mg/kg)	Annettava annos (mg)	Annettava laimennetun liuoksen määrä (ml)
<p>Laimenna 1 ml <b>Molnex 10 mg/ml</b> -valmistetta 49 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 50 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,2 mg/ml) TAI Laimenna 0,5 ml <b>Molnex 20 mg/ml</b> -valmistetta 49,5 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 50 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,2 mg/ml)</p>			
2,5	0,02	0,05	0,25
	0,05	0,125	0,63
	0,1	0,25	1,25
	0,2	0,50	2,50
5	0,02	0,10	0,50
	0,05	0,25	1,25
	0,1	0,50	2,50
	0,2	1,0	5,0
<p>Laimenna 1 ml <b>Molnex 10 mg/ml</b> -valmistetta 14 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 15 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,67 mg/ml) TAI Laimenna 0,5 ml <b>Molnex 20 mg/ml</b> -valmistetta 14,5 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 15 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,67 mg/ml)</p>			
10	0,02	0,20	0,30
	0,05	0,50	0,75
	0,1	1,0	1,50
	0,2	2,0	3,0
15	0,02	0,30	0,45
	0,05	0,75	1,13
	0,1	1,50	2,25
	0,2	3,0	4,50
20	0,02	0,40	0,60
	0,05	1,0	1,50
	0,1	2,0	3,0
	0,2	4,0	6,0
<p>Laimenna 1 ml <b>Molnex 10 mg/ml</b> -valmistetta 9 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 10 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 1,0 mg/ml) TAI Laimenna 0,5 ml <b>Molnex 20 mg/ml</b> -valmistetta 9,5 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 10 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 1,0 mg/ml)</p>			
25	0,02	0,50	0,50
	0,05	1,25	1,25
	0,1	2,50	2,50
	0,2	5,0	5,0
30	0,02	0,60	0,60

	0,05	1,50	1,50
	0,1	3,0	3,0
	0,2	6,0	6,0

**Taulukko 2: Laimentamisen jälkeiset, annoksen mukaiset liuosmäärät aikuisille potilaille annettaville pienille morfiiniannoksille**

<b>Annettava annos (mg)</b>	<b>Annettava laimennettu liuoksen määrä (ml)</b>
<i>Laimenna 1 ml <b>Molnex 10 mg/ml</b> -valmistetta 14 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 15 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,67 mg/ml) TAI Laimenna 0,5 ml <b>Molnex 20 mg/ml</b> -valmistetta 14,5 ml:lla laimenninta, jolloin liuoksen kokonaismääräksi tulee 15 ml (laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,67 mg/ml)</i>	
1,0	1,5
0,5	0,75

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia  
Puh: +371 67083320  
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Molnex 10 mg/ml: MTnr 40758  
Molnex 20 mg/ml: MTnr 40759

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.05.2023

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.01.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Molnex 10 mg/ml injektionsvätska, lösning  
Molnex 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Molnex **10 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 10 mg morfinhydroklorid motsvarande 7,6 mg morfin.  
Varje 1 ml ampull innehåller 10 mg morfinhydroklorid motsvarande 7,6 mg morfin.

#### Molnex **20 mg/ml**

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

#### Hjälpämne med känd effekt

#### Molnex **10 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 3 mg natrium.  
En ampull (1 ml) innehåller 3 mg natrium.

#### Molnex **20 mg/ml**

1 ml lösning innehåller 2,4 mg natrium.  
En ampull (1 ml) innehåller 2,4 mg natrium.  
En ampull (5 ml) innehåller 12 mg natrium.  
En ampull (10 ml) innehåller 24 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (inj.).  
Klar färglös eller gulaktig lösning fria från synliga partiklar.  
Lösningens pH är 3,0-5,0.  
Osmolalitet är cirka 290 mOsm/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svår och mycket svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.

Molnex är avsett för vuxna och barn.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering



Dosering av Molnex ska anpassas efter smärtans intensitet och den enskilda patientens känslighet. Dos och doseringsintervall måste titreras mot patientens behandlingssvar och justeras tills smärtlindring uppnås.

Det rekommenderade dosintervallet för vuxna och barn ges som vägledning för dosen som ska anpassas efter individuella förutsättningar.

### **Intramuskulärt eller subkutant**

*Vuxna:* 5-20 mg morfinhydroklorid upp till var 4:e timme.

*Barn:* 0,05-0,2 mg morfinhydroklorid per kg kroppsvikt upp till var 4:e timme; den enskilda dosen ska inte överstiga 15 mg.

### **Intravenöst**

Endast om en särskilt snabbt insättande effekt krävs.

*Vuxna:* Injicera 5-10 mg morfinhydroklorid långsamt (10 mg per minut, vid behov utspätt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning).

*Barn:* 0,05-0,1 mg morfinhydroklorid per kg kroppsvikt som administreras mycket långsamt (spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning rekommenderas).

*Nyfödda:* Försiktighet ska iakttas och en 50 % minskning av den intravenösa dosen ska övervägas vid behandling av fullgångna nyfödda barn yngre än 10 dagar.

### **Epiduralt**

*Vuxna:* Vanlig startdos är 2-5 mg, oftast utspätt i 6-10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. När den analgetiska effekten har klingat av, vanligtvis efter 6 till 24 timmar kan ytterligare en dos på 2-4 mg ges vid behov.

*Barn:* 0,05-0,1 mg morfinhydroklorid per kg kroppsvikt (spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning rekommenderas).

### **Intratekalt**

*Vuxna:* 0,5-1 mg morfinhydroklorid (utspätt med 1-4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50-100 mg/ml (5-10 %) glukoslösning).

*Barn:* 0,02 mg morfinhydroklorid per kg kroppsvikt (utspätt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50-100 mg/ml (5-10 %) glukoslösning).

På grund av en mer långvarig effekt vid epidural och, i synnerhet, intratekal administrering motsvarar dygnsdosen för dessa administreringsformer ofta uppgifter för engångsdos. I allmänhet ska epidurala och intratekala doser administreras var 12:e till 24:e timme.

### ***Nedsatt leverfunktion***

Halveringstiden är längre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Startdosen ska sänkas och doseringsintervallet kan eventuellt förlängas.

### ***Nedsatt njurfunktion***

Dosen till patienter med nedsatt njurfunktion ska fastställas och sänkas och på individuell basis.

### ***Äldre***

Äldre patienter (generellt 75 år och äldre) och patienter med nedsatt allmäntillstånd kan vara känsligare för morfin. Dosjustering ska därför ske med stor försiktighet och/eller ett längre doseringsintervall tillämpas.

### *Särskilda anmärkningar om dosjustering*

I allmänhet ska lägsta möjliga dos som samtidigt ger en tillräckligt smärtlindrande effekt i det enskilda fallet eftersträvas.

Vid behandling av kronisk smärta med intermittenta injektioner är ett fast doseringsschema att föredra.

Hos patienter som ges ytterligare en form av smärtlindrande behandling (t.ex. plexusblockad vid kirurgi) ska dosen justeras på nytt efter ingreppet.

### Administreringssätt

Molnex injiceras intramuskulärt eller subkutant och injiceras eller infunderas intravenöst, epiduralt eller intratekalt.

Före administrering av doser som motsvarar mycket små mängder ska Molnex spädas för att undvika doseringsfel (se avsnitt 6.6).

Före epidural och intratekal injektion ska lösningen filtreras för att förhindra partikelkontaminering efter glasampullens öppnande.

För andra administreringsvägar bör lokala rekommendationer och kliniska riktlinjer för filtrering följas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering och kompatibla lösningar finns i avsnitt 6.6.

### Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Molnex påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling (t.ex. genom behandlingsuppehåll) samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. Om möjligt ska behandlingen ställas om till en lämpligare administreringsform. När en patient inte längre behöver behandling med Molnex kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

### Behandlingstid

Molnex ska inte användas längre än nödvändigt.

## **4.3 Kontraindikationer**

Molnex får inte användas vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- ileus
- andningsdepression
- allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- kraftig utsöndring av lungsekret
- akut buk
- akut leversjukdom
- akut skalltrauma och intrakraniell hypertoni i frånvaro av kontrollerad ventilation
- okontrollerad epilepsi.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Särskilt noggrann övervakning och, vid behov, dosminskning krävs vid:

- opioidberoende
- sänkt medvetandegrad
- tillstånd vid vilka en hämning av andningscentrum och andningsfunktionen föreligger eller måste förhindras
- lung-hjärtsjukdom
- tillstånd med förhöjt intrakraniellt tryck om ingen ventilation används
- hypotoni med hypovolemi
- prostatahyperplasi med resturin (risk för blåsrupstur orsakad av urinretention)
- urinvägsförträngning eller njurkolik
- gallgångssjukdomar
- obstruktiva och inflammatoriska tarmsjukdomar
- feokromocytom
- pankreatit
- hypotyreos
- epileptiska anfall eller ökad anfallstendens
- behandling med opioidagonist/-antagonistanalgetika (se avsnitt 4.5)
- Addisons sjukdom
- intratekal och epidural administrering med samtidig preexisterande sjukdom i nervsystemet och med samtidig systemisk administrering av glukokortikoider.

Andningsdepression är den mest överhängande risken med en opioidöverdos.

#### Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Molnex.

Upprepad användning av Molnex kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Molnex kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes, eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom) hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska störningar (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Molnex påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna kräver monitorering för tecken på beroendebeteende (till exempel alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar översyn av samtida opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

Vid korrekt administrering hos patienter med kronisk smärta kan risken för psykologiskt beroende bedömas som avsevärt reducerad och/eller differentierad.

#### Utsättningssymtom (abstinens)

Risken för utsättningssymtom ökar ju längre tid läkemedlet används, och med högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

#### Kirurgiska ingrepp

Molnex ska användas med försiktighet pre-, intra- och postoperativt på grund av den högre risken för ileus eller andningsdepression under den postkirurgiska fasen jämfört med person som inte genomgår kirurgi.

### Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom

Ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sicklecellsjukdom som behandlas med morfin under en vasookklusiv kris gör att symtomen på akut bröstsyndrom måste övervakas noga.

### Magtarmkanalen

På grund av den smärtlindrande effekten av morfin kan svåra intraabdominella komplikationer, såsom tarmperforation, döljas.

Opioider hämmar peristaltiken i de långsgående fibrerna i den glatta muskulaturen. Det är därför viktigt att säkerställa att patienten inte har några ocklusiva syndrom, särskilt ileus, innan behandlingen inleds. Förstoppning är ett allmänt problem vid behandling med opioider. Profylaktisk behandling ska ges samtidigt med morfin.

### Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter med central sömnapné.

### Allvarliga hudbiverkningar

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med morfinbehandling. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom de första tio behandlingsdagarna. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på AGEP och rekommenderas uppmanas att söka läkarvård om de drabbas av sådana symtom.

Om tecken och symtom som tyder på dessa hudreaktioner uppstår ska morfin sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

### Lever och gallvägar

Morfin kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, och därmed öka det intrabiliära trycket och risken för gallvägssymtom och pankreatit.

### Binjureinsufficiens

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

### Sänkta könshormoner och ökat prolaktin

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

### Hyperalgesi

Hyperalgesi som inte svarar på en ytterligare dosökning av morfin kan inträffa, särskilt vid höga doser. Det kan vara nödvändigt att sänka morfindosen eller ändra opioiden.

### Risk på grund av samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

Samtidig användning av Molnex och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning med dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter som saknar alternativa behandlingsval. Om man beslutar att förskriva Molnex samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas, och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska noga följas avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas därför bestämt att man informerar patienterna och deras vårdare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

Effekten av P2Y<sub>12</sub>-hämmning har konstaterats minska inom det första dygnet av samtidig behandling med P2Y<sub>12</sub>-hämmare och morfin (se avsnitt 4.5).

#### MAO-hämmare

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

#### Rifampicin

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfidoserna justeras under och efter behandling med rifampicin (se avsnitt 4.5).

#### Behandlingskontroll

Vid gallkolik och njurkolik ska inte enbart morfin ges, eftersom kramperna då kan öka. I dessa fall bör morfin ges i kombination med spasmolytika.

Andningsdepression kan hävas med naloxon.

Patienter som får intratekal eller epidural behandling under lång tid ska, i samband med kontroll av pump, undersökas avseende 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.

#### Pediatrik population

Särskilt försiktighet krävs vid användning av Molnex hos barn under 1 år eftersom de har en ökad känslighet för den andningsdepressiva effekten (se avsnitt 4.2).

#### Hjälpämnen

##### **Molnex 10 mg/ml**

Detta läkemedel innehåller 3 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

##### **Molnex 20 mg/ml**

Detta läkemedel innehåller 2,4 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,12 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande interaktioner med detta läkemedel måste beaktas:

#### CNS-depressiva medel

Samtidig användning av morfin och andra läkemedel med en CNS-dämpande effekt såsom lugnande medel, anestetika, hypnotika och sedativa, neuroleptika, barbiturater, antidepressiva medel, antihistaminer/antiemetika, gabapentin eller pregabalin, andra opioider eller alkohol kan resultera i de oönskade effekterna av morfin vid vanliga doser förstärks. Detta gäller i synnerhet risken för andningsdepression, sederig, hypotoni eller koma.

#### Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel ökar risken för sederig, andningsdepression, koma och dödsfall genom additiv CNS-dämpande effekt. Dos och tidslängd för samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

#### Opioidagonist/antagonistanalgetika

Kombinerade morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbufin, pentazocin) minskar den analgetiska effekten genom kompetitiv blockering av receptorer, och medför därmed en ökad risken för abstinenssymtom.

#### Läkemedel med antikolinerg effekt

Läkemedel med antikolinerg effekt (t.ex. psykofarmaka, antihistaminer, antiemetika, antinparkinsonmedel) kan förstärka opioiders antikolinerga biverkningar (t.ex. förstoppning, muntorrhet eller försämrad urinering).

#### Muskelavslappnande medel

Morfin kan förstärka effekten av muskelavslappnande medel.

#### MAO-hämmare

Hos patienter som behandlats med vissa antidepressiva medel (MAO-hämmare) inom de senaste 14 dagarna före opioidadministrering har livshotande interaktioner i centrala nervsystemet samt andnings- och cirkulationssystemet observerats med petidin. Sådan interaktion kan därför inte uteslutas med Molnex.

#### Rifampicin

Samtidig administrering med rifampicin kan reducera effekten av morfin (se avsnitt 4.4). Rifampicin ökar morfinmetabolismen genom inducering av leverenzymet cytokrom P450 3A4, varvid plasmakoncentrationen (både AUC och  $C_{max}$ ) av morfin och dess metabolit, morfin-6-glukuronid, minskar. Dosbehovet av morfin har uppskattats vara 1,5-2 gånger högre vid samtidig användning av rifampicin.

#### Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y12-hämmare givna som trombocythämmande behandling 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 klinisk 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, hos vilka morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y12-hämning anses vara avgörande, kan användning av parenteral P2Y12-hämmare övervägas.

#### Andra opioider

Vid administreras nära ryggmärgen (epiduralt och intratekalt) ska samtidig systemisk administrering av andra opioider undvikas, med undantag av vidbehovsläkemedel mot genombrottsmärta.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Data från människa är otillräckliga för att möjliggöra en utvärdering av teratogena risker. Morfin passerar placentarriären. Djurstudier har visat en risk för skador på avkomman under hela dräktighetstiden (se avsnitt 5.3). Morfin ska därför ges under graviditet endast när nyttan för modern klart överväger risken för barnet.

Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatal utsättningsyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödjande vård.

### *Förlossning*

Morfin kan förlänga eller förkorta värkarbetet. Nyfödda vars mödrar ges opioidanalgetika under förlossningen ska observeras för tecken på andningsdepression eller abstinensyndrom och, vid behov, behandlas med en specifik opioidantagonist.

Mot förlossningsmärter får morfin endast ges lokalt i epiduralrummet eftersom systemanvändning kan fördröja förlossning och orsaka neonatal andningsdepression.

### *Amning*

Morfin utsöndras i bröstmjolk, där det når högre koncentrationer än i moderns plasma. Amning rekommenderas inte eftersom kliniskt relevanta koncentrationer av morfin kan uppnås hos ammande spädbarn.

### *Fertilitet*

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Morfin kan påverka uppmärksamheten och reaktionsförmågan i en sådan grad att förmågan att köra bil eller använda maskiner försämras eller upphör.

Detta kan särskilt förväntas i början av behandlingen, efter en dosökning eller byte av preparat samt vid interaktion med alkohol eller samtidigt intag av lugnande medel.

Den behandlande läkaren måste utvärdera den enskilda situationen. Vid stabil behandling är ett generellt körförbud inte nödvändigt.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar delas in i följande frekvenskategorier:

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)

##### Immunsystemsjukdomar

*Ingen känd frekvens:* Anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner

##### Endokrina systemet

*Mycket sällsynta:* Inadekvat ADH-sekretion (SIADH; huvudsakligt symtom: hyponatremi).

##### Psykiatriska sjukdomar

Morfin kan ge olika psykiska biverkningar som varierar individuellt med avseende på intensitet och typ (beror på personligheten och behandlingstiden).

*Mycket vanliga:* Humörförändringar, mestadels eufori men även dysfori.

*Vanliga:* Förändringar i aktivitetsnivån (oftast dämpning, men även ökad aktivitet eller excitationstillstånd), sömnlöshet och förändringar i den kognitiva och sensoriska kapaciteten (t.ex. försämrade tankeförmåga, perceptionsstörningar/hallucinationer, desorientering).

*Mycket sällsynta:* Beroende<sup>1</sup> (se även avsnitt 4.4), sänkt libido eller erektil dysfunktion.

##### Centrala och perifera nervsystemet

Morfin orsakar andningsdepression och sedering av varierande grad beroende på vilken dos som ges, från lätt trötthet till dåsighet.

*Vanliga:* Huvudvärk, yrsel, hyperhidros.

*Mindre vanliga:* Ökat intrakraniellt tryck, parestesi.

*Mycket sällsynta:* Tremor, ofrivilliga muskelspasmer, epileptiska anfall (särskilt med epidural och intratekal administrering).

*Ingen känd frekvens:* Allodyni, hyperalgesi (se avsnitt 4.4).

Dessutom kan följande biverkningar vara förknippade med epiduralt och intratekalt administrerat morfin.

*Mindre vanliga:* Reaktivering av herpes labialis-infektioner.

*Mycket sällsynta:* Allvarliga neurologiska symtom, exempelvis pares, som kan vara orsakade av bildande av granulom i området runt kateterspetsen (se även avsnitt 4.4).

##### Ögon

*Mycket sällsynta:* Dimsyn, dubbelsyn och nystagmus.

Pupilsammandragning är en typisk biverkning.

### Hjärtsjukdomar

*Mindre vanliga:* Kliniskt signifikant fall eller stegring av blodtryck och hjärtfrekvens.  
Hjärtklappning, hjärtsvikt.

### Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

*Vanliga:* Hypoxi.

*Mindre vanliga:* Andningsdepression, hyperkapni.

*Sällsynta:* Bronkospasm.

*Mycket sällsynta:* Dyspné. Pulmonella ödem av icke-kardiogent ursprung har observerats hos intensivvårdspatienter.

*Ingen känd frekvens:* Central sömnapné.

Dessutom kan följande biverkning vara förknippade med epiduralt och intratekalt administrerat morfin:

*Mycket sällsynta:* Fördröjd andningsdepression (upp till 24 timmar).

### Magtarmkanalen

Beroende på dos kan illamående och muntorrhet förekomma.

Förstoppning är en typisk biverkning vid långtidsbehandling.

*Vanliga:* Kräkning (särskilt i början av behandlingen), aptitlöshet, dyspesi och smakförändringar.

*Sällsynta:* Förhöjda pankreasenzymmer eller pankreatit.

*Mycket sällsynta:* Ileus, buksmärta.

*Ingen känd frekvens:* Muntorrhet.

### Lever och gallvägar

*Sällsynta:* Gallkolik.

*Mycket sällsynta:* Förhöjda leverenzymmer.

*Ingen känd frekvens:* Spasm i Oddis sfinkter.

### Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

*Vanliga:* Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, pruritus.

*Mycket sällsynta:* Ansiktsrodnad. Andra hudutslag såsom exantem och perifert ödem (som försvinner efter utsättning).

*Ingen känd frekvens:* Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Mycket sällsynta:* Muskelpasmer, muskelstelhet.

### Njur- och urinvägssjukdomar

*Mycket vanliga:* Urinretention efter epidural administrering.

*Vanliga:* Försämrad blåstömning.

*Sällsynta:* Njurkolik.

### Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Allmän svaghet, i extrema fall synkope.

Patienter kan utveckla tolerans.

*Sällsynta:* Läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)<sup>1</sup>

*Mycket sällsynta:* Asteni, sjukdomskänsla, frossa, amenorré. Tandförändringar, även om något samband med morfin inte har kunnat fastställas

### <sup>1</sup> Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Upprepad användning av Molnex kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).



Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Avseende hantering, se avsnitt 4.4.

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysfori, ångest/oro och irritabilitet.

Vid läkemedelsberoende är ”drogbegär” ofta involverat.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom på överdosering*

Eftersom känsligheten för morfin varierar kraftigt mellan individer kan tecken på överdosering uppträda hos vuxna från engångsdoser motsvarande en subkutan eller intravenös administrering av cirka 30 mg. Hos cancerpatienter överskrids ofta dessa doser utan att orsaka allvarliga biverkningar.

De tre tecknen på opiatöverdosering är mios, andningsdepression och koma: pupillerna är till en början knappålsstora. De vidgas sedan med stark hypoxi. Andningen hämmas kraftigt (ner till 2-4 andetag per minut). Patienten blir cyanotisk.

Överdoser med morfin resulterar i dåsighet, stupor och slutligen koma. Blodtrycket förblir initialt normalt, men sjunker sedan snabbt med tilltagande intoxikation. Ett långvarigt blodtrycksfall kan övergå i ett chocktillstånd. Takykardi, bradykardi och rabdomyolys kan förekomma.

Kroppstemperaturen sjunker. Skelettmuskulaturen är avslappnad; emellanåt kan generaliserade krampanfall förekomma, särskilt hos barn. Aspirationspneumoni kan förekomma. I de flesta fall orsakas död av respiratorisk insufficiens eller av komplikationer såsom pulmonellt ödem.

### *Behandling av överdosering*

För medvetslösa patienter med andningsstillestånd är ventilation, intubering och intravenös administrering av en opioidantagonist (t.ex. 0,4 mg naloxon i.v.) indicerad. Vid långvarig respiratorisk insufficiens måste engångsdosen upprepas 1-3 gånger med tre minuters mellanrum tills andningsfrekvensen normaliserats och patienten svarar på smärtstimuli.

Strikt övervakning (i minst 24 timmar) är nödvändigt eftersom opiatantagonistens verkningstid är kortare än morfins. Återkommande respiratorisk insufficiens måste därmed förväntas.

Opioidantagonistdosen till barn är 0,01 mg per kg kroppsvikt för en engångsdos.

Därtill kan åtgärder för att skydda mot värmeförlust och för vätskebehandling kan dessutom vara nödvändiga.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, ATC-kod: N02AA01

Morfin är en fenantrenalkaloid med opioidagonistiska egenskaper. Det uppvisar en uttalad affinitet för  $\mu$ -receptorer

### Centralnervösa effekter

Morfin har en smärtstillande, hostdämpande, lugnande, andningsdepressiv, miotisk, antidiuretisk, emetisk och (sent inträdande) antiemetisk effekt; i mindre utsträckning även en blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekt.

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

### Perifera effekter

Förstoppning, sfinkterkontraktion i gallgångsregionen, ökad tonus i urinblåsans muskler och urinblåsans sfinkter, fördröjd ventrikeltömning orsakad av pylorusförträngning, hudrodnad, urtikaria och klåda orsakad av histaminfrisättning samt, hos patienter med astma, bronkospasm, påverkan på hypotalamus-hypofyssystemet och därmed påverkan på de hormonella effekterna av binjurebarkshormoner, könshormoner, prolaktin och antidiuretiskt hormon. Kliniska symtom kan manifesteras från dessa hormonella förändringar.

*In vitro*-studier och djurstudier visar att naturliga opioider som t.ex. morfin har olika inverkan på delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Subkutan och intramuskulär administrering: Effekt sätter in efter 15 till 30 minuter, maximal analgetisk effekt uppnås efter 45 till 90 minuter. Intravenös administrering. Effekt 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 till 60 minuter efter en injektion. Epiduralt administrerat morfin absorberas snabbt till den systemiska cirkulationen.

### Distribution

Cirka 20-35 % av morfin binder till plasmaproteiner, främst till albumin. Distributionsvolymen för morfin anges som 1,0 till 4,7 l/kg efter en intravenös engångsdos på 4-10 mg. Höga vävnadskoncentrationer återfinns i lever, njurar, magtarmkanalen och muskler. Morfin passerar blod-hjärnbarriären.

### Metabolism

Morfin metaboliseras främst i levern men även i tarmepitelet. Ett avgörande steg är glukuronidering av den fenoliska hydroxylgruppen via hepatiskt UDP-glukuronyltransferas samt N-demetylering. Huvudsakliga metaboliter är morfin-3-glukuronid och, i små mängder, morfin-6-glukuronid. Ytterligare produkter är sulfatkonjugat samt oxidativa metaboliter såsom normorfin, morfin-N-oxid och hydroxylerat morfin i position 2. Glukuroniderna har en signifikant längre halveringstid än fritt morfin. Morfin-6-glukuronid är biologiskt aktivt. Det är möjligt att en förlängd effektduration hos patienter med nedsatt njurfunktion beror på denna metabolit.

### Eliminering

Effektdurationen efter subkutan, intramuskulär och intravenös administrering är 4 till 6 timmar och cirka 12 timmar efter epidural användning. Effektdurationen kan vara ännu längre vid intratekal användning.

Cirka 80 % av administrerat morfin återfinns i urinen efter oral och parenteral administrering (10 % oförändrat morfin, 4 % normorfin och 65 % som glukuronider, med ett förhållande mellan morfin-3-glukuronid och morfin-6-glukuronid på 10 till 1). Elimineringshalveringstiden för morfin varierar stort mellan individer. Efter parenteral administrering är den i genomsnitt mellan 1,7 och 4,5 timmar; värden runt 9 timmar har observerats vid enstaka tillfällen. Cirka 10 % av morfin-glukuronider utsöndras via gallan med avföringen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vid långtidsanvändning av morfin avtar centrala nervsystemet känslighet för morfin. Tillvänjning kan yttra sig på ett sådant sätt att doser som vid förstagångsanvändning skulle ha varit toxiska på grund av andningsdepression nu tolereras. På grund av den euforiska komponenten av morfinets effekt föreligger en risk för beroendeutveckling (se även avsnitt 4.4).

Det finns tydliga positiva fynd med avseende på mutagenitet vilket indikerar att morfin har en klastogen effekt och att denna effekt dessutom har en påverkan på könsceller.

Det finns inte några långtidsstudier på djur avseende morfins tumörframkallande potential.

Djurstudier har visat en risk för skador hos avkomman under hela dräktighetstiden (CNS-missbildning, tillväxthämning, testikelatrofi, förändringar i neurotransmittersystem, beteendeförändringar och beroende). Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanrätter. Dessutom hade morfin en effekt på sexuellt beteende hos handjur och fertilitet hos hondjur i olika djurarter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

#### Efter ampullens öppnande

Läkemedlet ska användas omedelbart.

#### Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av utspädd lösning har visats i 28 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C efter spädning med:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning till en koncentration på 0,067 mg/ml, 0,4 mg/ml eller 1 mg/ml
- 100 mg/ml (10 %) glukoslösning till en koncentration på 1 mg/ml.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Färglösa glasampuller med en brytpunkt.  
Ampuller är förpackade i ett inlägg. Inlägg är förpackade i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

**Molnex 10 mg/ml**

5 eller 10 ampuller à 1 ml

**Molnex 20 mg/ml**

5, 10 eller 25 ampuller à 1 ml

5 eller 10 ampuller à 5 ml

5 eller 10 ampuller à 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50-100 mg/ml (5-10 %) glukoslösning (se avsnitt 4.2).

Innan doser som motsvarar mycket små volymer administreras till barn ska Molnex spädas för att undvika doseringsfel. Rekommenderade volymer efter spädning enligt patientvikt och avsedd dos anges i nedanstående tabell (Tabell 1).

Före administrering av doser som motsvarar låga volymer till vuxna patienter (t.ex. 0,5 till 1,0 mg givet intratekalt ska Molnex spädas för att undvika doseringsfel. Rekommenderade volymer efter spädning enligt avsedd dos anges i nedanstående tabell (Tabell 2).

Behållaren ska skakas väl för att säkerställa att innehållet blandas ordentligt innan motsvarande volym dras upp i sprutan.

Fullständiga doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

**Tabell 3 Vikt, dos och spädningsvolymer för små morfindoser till pediatrika patienter**

Patientens vikt (kg)	Motsvarande avsedd dos (mg/kg)	Total dos som ska administreras (mg)	Resultande dosvolym efter spädning (ml)
<i>Späd 1 ml Molnex 10 mg/ml i 49 ml spädningsvätska – till en total volym på 50 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,2 mg/ml)</i>			
<i>ELLER</i>			
<i>Späd 0,5 ml Molnex 20 mg/ml i 49,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 50 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,2 mg/ml)</i>			
2,5	0,02	0,05	0,25
	0,05	0,125	0,63
	0,1	0,25	1,25
	0,2	0,50	2,50
5	0,02	0,10	0,50
	0,05	0,25	1,25
	0,1	0,50	2,50
	0,2	1,0	5,0

<i>Späd 1 ml Molnex 10 mg/ml i 14 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml)</i>			
<i>ELLER</i>			
<i>Späd 0,5 ml Molnex 20 mg/ml i 14,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml)</i>			
10	0,02	0,20	0,30
	0,05	0,50	0,75
	0,1	1,0	1,50
	0,2	2,0	3,0
15	0,02	0,30	0,45
	0,05	0,75	1,13
	0,1	1,50	2,25
	0,2	3,0	4,50
20	0,02	0,40	0,60
	0,05	1,0	1,50
	0,1	2,0	3,0
	0,2	4,0	6,0
<i>Späd 1 ml Molnex 10 mg/ml i 9 ml spädningsvätska – till en total volym på 10 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 1,0 mg/ml)</i>			
<i>ELLER</i>			
<i>Späd 0,5 ml Molnex 20 mg/ml i 9,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 10 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 1,0 mg/ml)</i>			
25	0,02	0,50	0,50
	0,05	1,25	1,25
	0,1	2,50	2,50
	0,2	5,0	5,0
30	0,02	0,60	0,60
	0,05	1,50	1,50
	0,1	3,0	3,0
	0,2	6,0	6,0

**Tabell 4 Dos och spädningsvolym vid administrering av små morfindoser till vuxna patienter**

<b>Dos som ska administreras (mg)</b>	<b>Resultande dosvolym efter spädning (ml)</b>
<i>Späd 1 ml Molnex 10 mg/ml i 14 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml)</i>	
<i>ELLER</i>	
<i>Späd 0,5 ml Molnex 20 mg/ml i 14,5 ml spädningsvätska – till en total volym på 15 ml (slutlig koncentration på utspädd lösning 0,67 mg/ml)</i>	
1,0	1,5
0,5	0,75

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Molnax 10 mg/ml: MTnr 40758

Molnax 20 mg/ml: MTnr 40759

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11.05.2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.01.2024