

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Morphin 20 mg/ml -injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 20 mg morfiinihydrokloridia, joka vastaa 15 mg:aa morfiinia.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Natrium:

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

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää natriumia 17,2 mg vastaten 0,7 mmol/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Postoperatiivisen ja posttraumaattisen kivun hoito. Krooniset kiputilat, esimerkiksi syöpäkivut. Sydäninfarkti, akuutti keuhkoedeema, vahva yskänärsytys.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### *Aikuiset*

4–20 mg (0,2–1 ml) ihon alle tai lihakseen. Tarvittaessa, esimerkiksi sydäninfarktikipun ja keuhkoedeeman hoidossa, voidaan antaa aluksi 2–8 mg (0,1–0,4 ml) hyvin hitaasti laskimoon ja tarvittaessa lisää 2–6 mg (0,1–0,3 ml) 5–15 minuutin välein.

Anto torakaaliseen tai lumbaaliseen epiduraalitilaan:

Tavallinen alkuannos on 2–5 mg (0,1–0,25 ml), yleisimmin laimennettuna 6–10 millilitraan 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta. Analgeettisen vaikutuksen loputtua, tavallisesti 6–24 tunnin kuluttua, voidaan tarvittaessa antaa uusi 2–4 mg:n (0,1–0,2 ml:n) annos. Syöpäpotilaiden kipujen pitkäaikaisessa hoidossa tarvitaan usein suurempia annoksia ja jatkuvaa epiduraalista infuusiota.

### *Pediatriset potilaat*

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

### *Spinaalipuudutus*

Spinaalipuudutuksen yhteydessä tai hoidettaessa lasten voimakkaita kiputiloja epiduraalipuudutuksella suositellaan käytettäväksi ensisijaisesti Morphine 2 mg/ml -injektionestettä sillä saavutettavan paremman annostelutarkkuuden vuoksi.

### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

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

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

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

### *Vanhukset*

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

### *Hoitotavoitteet ja käytön lopettaminen*

Ennen Morphine -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 ja pohtia hoidon lopettamista sekä muuttaa tarvittaessa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse Morphine-hoitoa, annosta voi olla aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden estämiseksi. Jos kipu ei lieviy riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

### *Hoidon kesto*

Morphine-hoitoa ei saa jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

Epiduraalisessa käytössä: veren hyytymishäiriöt, pistopaikan infektiot

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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.

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

Synnytysskipuihin morfiinia ei saa antaa systeemisesti, vaan ainoastaan paikallisesti epiduraali- tai spinaalitalaan.

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset: Morfiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan. Useimmat näistä reaktioista ilmenivät 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 sulkiilihaksen toimintahäiriötä ja kouristuksia ja lisätä siten sappiteiden painetta sekä sappiteiden oireiden ja haimatulehduksen riskiä.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus): Opioidien, kuten Morphin-valmisteiden, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta. Morphin-valmisteiden toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (Opioid Use Disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Morphin-valmisteiden 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 Morphin-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 kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehakuksen 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.

Vieroitusoireyhtymä: Oireita voidaan minimoida muuttamalla annosta tai antotapaa ja vieroittamalla potilas morfiinista asteittain. Katso yksittäiset oireet kohdasta 4.8.

Alkoholi saattaa lisätä morfiinin sedatiivista vaikutusta ja samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

Opioidien on osoitettu hidastavan suolistoliikkeitä. Postoperatiivinen ileus on tunnettu komplikaatio etenkin sellaisten vatsan alueen leikkausten jälkeen, joissa on käytetty opioidianalgesiaa. Opioideja saavia potilaita on leikkaustoimenpiteiden jälkeen seurattava huolellisesti hidastuneiden suolistoliikkeiden varalta.

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

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

Lisämunuaisten vajaatoiminta: Opioidikipuläkkeet 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: Opioidikipuläkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien pitoisuuden vähenemistä ja prolaktiinipitoisuuden lisääntymistä. Näiden oireita ovat seksuaalisen halun heikentyminen, impotenssi tai kuukautisten poisjääminen.

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

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

#### Suun kautta annettava P2Y12-verihiutale-estäjähoito

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

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 17,2 mg natriumia per 5 ml ampulli, joka vastaa 0,86 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille ja 3,43 mg natriumia per 1 ml ampulli, joka vastaa 0,17 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

Samanaikainen MAO:n estäjien käyttö voi voimistaa morfiinin vaikutuksia.

Rifampisiini voi heikentää morfiinin tehoa.

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

Sedatiivit, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet: Opioidien ja sedatiivien (kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden) tai gabapentinioidien (gabapentiinin tai pregabaliinin) 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).

Opioidiantagonistit (kuten naltreksoni) ja osittaiset opioidiagonistit (kuten buprenorfiini) sitoutuvat kilpailevasti opioidireseptoreihin. Tällainen yhteisvaikutus voi aiheuttaa vieroitusoireita potilailla, joilla on opioidiriippuvuus.

Alkoholin samanaikainen käyttö lisää sedatiivista vaikutusta.

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

##### Raskaus

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

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

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

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

Morfiinilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Haittavaikutustaulukko

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti:

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

Tärkein morfiinin käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Kaikista yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat ummetus ja pahoinvointi. Tokkuraisuus ja huimaus ovat yleisiä morfiiniin liittyviä haittavaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaktoidiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Euforinen mieliala, ahdistuneisuus, hallusinaatiot, mielialan vaihtelut ja desorientaatio
	Harvinainen	Riippuvuus
Hermosto	Yleinen	Väsytys, tokkuraisuus, huimaus
	Melko harvinainen	Hengityslama (keskushermoston inhibition välityksellä), heikotus, päänsärky, unihäiriöt, levottomuus, sekavuus, kouristuskohtaukset, kallonsisäisen paineen nousu, agitaatio, vapina, lihasnykäykset, suonenveto

		(lihaskramppi), lihaskramppi
	Hyvin harvinainen	Suuret annokset voivat aiheuttaa keskushermoston eksitaatiota, mikä voi ilmetä kouristuksina.
	Tuntematon	Allodynia, kipuherkkyys (ks. kohta 4.4), liikkahikoilu
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt
Sydän	Harvinainen	Bradykardia, takykardia, palpitaatiot
Verisuonisto	Harvinainen	Hypotensio, hypertensio, kasvojen punoitus (flush)
	Hyvin harvinainen	Laskimotulehdus (raportoitu parenteraalisen annon jälkeen)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengityslama
	Hyvin harvinainen	Keuhkoedeema
	Tuntematon	Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen
	Tuntematon	Paralyyttinen ileus ja postoperatiivinen ileus, haimatulehdus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Sappiteiden spasmi
	Tuntematon	Oddin sulkijalihaksen kouristus
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Kutina, urtikaria, ihottumat, punoitus ja paukama pistoskohdassa iv-annostelun jälkeen
	Tuntematon	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Annosriippuvaista myoklonusta on raportoitu muutama tapaus
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Virtsauampi epiduraalisen annostelun jälkeen

	Yleinen	Virtsauampi parenteraalisen annostelun jälkeen
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Melko harvinainen	Raskauden aikana morfiinihoitoa saaneiden äitien vastasyntyneiden vieroitusoireet, kuten rauhattomuus, oksentelu, lisääntynyt ruokahalu, ärtyisyys, hyperaktiivisuus, tärinä tai vapina, nenän tukkoisuus, kouristukset, kimeä itku
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Lääketoleranssi Lääkehoidon vieroitusoireyhtymä <sup>a</sup>

<sup>a</sup>. Lääkehoidon vieroitusoireyhtymän oireet: masentunut mieliala, ahdistuneisuus

#### *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset*

#### Lääkeriippuvuus ja lääkkeiden vieroitusoireyhtymä

Morfin- valmisteen toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen tai toleranssin kehittymiseen 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. Psykkisiä oireita ovat masentunut mieliala, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys. Huume- /lääkeaineriippuvuudessa 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 tutkimuskeskusta 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**

Morfiinin yliannostuksessa hallitsevana oireena on hengityslama, joka voi aiheuttaa kuoleman. Hengitystaajuus tai kertatilavuus tai molemmat vähenevät, potilas tulee syanoottiseksi,



ylähengitystiet tukkeutuvat kurkunpään ja kielen lihasten veltostumisen seurauksena. Hengitys muuttuu epäsäännölliseksi, mikä johtaa lopulta apneaan. Tajunnan taso alenee, potilas on unelias tai tajuton. Silmäterät ovat supistuneet, tosin asfyksian yhteydessä ne voivat laajentua. Poikkijuovaisten lihasten jänteys on tavallista vähäisempi, iho on kylmän nihkeä. Potilaalla voi olla bradykardia ja hypotensio. Yliannostuksen oireena voi olla myös aspiraatiokeuhkokuume. Huomattavasta yliannostuksesta voi seurata verenkierron romahtaminen ja sydänpysähdys.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset opiumialkaloidit, morfiini

ATC-koodi: N02AA01

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

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

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

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Väritön, lasinen ampulli, 1 ml tai 5 ml, ampullin kaulassa sininen ja punainen rengas.

25 x 1 ml, 5 x 5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

214

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.1964

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Morphin 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 20 mg morfinhydroklorid, vilket motsvarar 15 mg morfin.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium:

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

En 5 ml ampull innehåller 17,2 mg natrium motsvarande 0,7 mmol/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös eller lätt gulskiftande lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av postoperativ och posttraumatisk smärta. Kroniska smärttillstånd, såsom cancerrelaterad smärta. Hjärtinfarkt, akut lungödem, kraftig hostretning.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

*Vuxna*

4–20 mg (0,2–1 ml) subkutant eller intramuskulärt. Vid behov, exempelvis vid behandling av lungödem eller smärta vid hjärtinfarkt, kan en dos på 2–8 mg (0,1–0,4 ml) initialt långsamt administreras intravenöst, och vid behov tilläggsdoser på 2–6 mg (0,1–0,3 ml) ges med intervaller på 5–15 minuter.

Administrering i torakalt eller lumbalt epiduralrum:

En vanlig initialdos är 2–5 mg (0,1–0,25 ml). Administreras i allmänhet utspätt i 6–10 milliliter 0,9-procentig koksaltlösning. Då den analgetiska effekten upphört, vilket vanligen inträffar inom 6–24 timmar, kan en ny dos på 2–4 mg (0,1–0,2 ml) ges vid behov. Vid långtidsbehandling av

kronisk cancersmärta behövs ofta högre doser och kontinuerlig epiduralinfusion.

#### *Pediatrik population*

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

#### *Spinalanestesi*

I samband med spinalanestesi samt för behandling av kraftiga smärttillstånd via epiduralbedövning hos barn rekommenderas i första hand Morphin 2 ml/ml injektionsvätska, eftersom en mer exakt dosering är möjlig med detta preparat.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

#### *Äldre personer*

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

#### *Behandlingsmål och utsättning av behandlingen*

Innan behandling med Morphin 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 samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Morphin kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

#### *Behandlingstid*

Morphin ska inte användas längre än nödvändigt.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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.

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

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

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 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.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende): Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Morphin. Upprepad användning av Morphin kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Morphin 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 Morphin 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 rådaskontaktas läkare.

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

Utsättningssymtom (abstinenssyndrom): Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller administreringssättet och genom ett gradvis utsättande av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Alkohol kan öka den sedativa effekten av morfin. Samtidigt bruk ska undvikas.

Opioider har visat sig minska tarmmotiliteten. Ileus är en känd postoperativ komplikation, särskilt efter intraabdominell kirurgi där opioidanalgesi utnyttjats. Postoperativa patienter som får opioider ska följas upp noggrant för eventuellt minskad tarmmotilitet.

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

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

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

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

Hyperalgesi som inte svarar på en dosförhöjning av morfin kan förekomma särskilt i samband med höga doser. En minskad dos av morfin eller byte av opioidanalgetika kan behövas.

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

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

#### Oral trombocythämning med P2Y12-hämmare

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

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

Detta läkemedel innehåller 17,2 mg natrium per 5 ml ampull, motsvarande 0,86 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna) och 3,43 mg natrium per 1 ml ampull, motsvarande 0,17 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### Pediatrisk population

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

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

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

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

Rifampicin kan försvaga effekten av morfin.

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y<sub>12</sub>-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och kan vara tillämplig för andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar potentiellt minskad effekt av P2Y<sub>12</sub>-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y<sub>12</sub>-hämmare samtidigt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y<sub>12</sub>-hämmning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y<sub>12</sub>-hämmare övervägas.

Sedativa medel som bensodiazepiner och liknande: Ett samtidigt bruk av opioider och sedativa läkemedel (såsom bensodiazepiner och liknande) eller gabapentinoider (gabapentin eller pregabalin) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död eftersom kombinationen ökar den CNS-dämpande effekten. Doserna ska hållas så låga som möjligt och den samtidiga användningen så kort som möjligt (se avsnitt 4.4).

Opioidagonister (såsom naltrexon) och partiell agonister (såsom buprenorfin) binder kompetitivt till opioidreceptorer. En sådan interaktion kan orsaka abstinenssymtom hos patienter med opioidberoende.

Ett samtidigt bruk av alkohol ökar den sedativa effekten.

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

#### Graviditet

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

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

#### Amning



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

#### Fertilitet

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

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

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Biverkningstabell

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

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

Den huvudsakliga risken förknippad med morfin är andningsdepression. De allra vanligaste biverkningarna är förstoppning och illamående. Dåsighet och svindel är vanliga biverkningar orsakade av morfin.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier och i samband med biverkningsuppföljning efter att produkten beviljats försäljningstillstånd:

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Immunsystemsjukdomar	Mycket sällsynta	Anafylaktoida reaktioner
Psykiatriska sjukdomar	Mindre vanliga	Euforiskt sinnelag, ångest, hallucinationer, humörsvängningar och desorientering
	Sällsynta	Beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Trötthet, dåsighet, svindel
	Mindre vanliga	Andningsdepression (via inhibering av CNS), svaghet, huvudvärk, sömnstörningar, rastlöshet, förvirring, krampanfall, ökat intrakraniellt tryck, agitation, tremor, muskelryckningar, kramper, muskelstelhet
	Mycket sällsynta	Stora doser kan orsaka CNS-excitation, vilket kan ta sig uttryck som krampanfall
	Ingen känd frekvens	Allodyn, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar
Hjärtsjukdomar	Sällsynta	Bradykardi, takykardi, palpitationer

Vaskulära sjukdomar	Sällsynta	Hypotension, hypertension, ansiktsrodnad (flush)
	Mycket sällsynta	Veninflammation (rapporterat efter parenteral administrering)
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Sällsynta	Andningsdepression
	Mycket sällsynta	Lungödem
	Ingen känd frekvens	Central sömnapné
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning, illamående, kräkningar
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Ingen känd frekvens	Paralytisk ileus och postoperativ ileus, pankreatit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Gallvägsspasmer
	Ingen känd frekvens	Spasm i Oddis sfinkter
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Klåda, urtikaria, hudutslag, hudrodnad och knöl vid injektionsstället efter intravenös administrering
	Ingen känd frekvens	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Några fall av dosberoende myoklonus har rapporterats
Njur- och urinvägssjukdomar	Mycket vanliga	Urinretention efter epidural administrering
	Vanliga	Urinretention efter parenteral administrering
Tillstånd under graviditet, puerperiet och perinatalt	Mindre vanliga	Abstinenssymtom, såsom rastlöshet, kräkningar, ökad aptit, irritabilitet, hyperaktivitet, tremor eller skakningar, nästäppa, kramper och gäll gråt hos nyfödda vars mödrar behandlats med morfin under graviditeten
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ingen känd frekvens	Läkemedelstolerans, läkemedelsutsättningsyndrom (abstinens) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Symtom på läkemedelsutsättningsyndrom: nedstämdhet (dysfori), ångest

### Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

#### Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningsyndrom (abstinens)

Upprepad användning av opioidanalgetika som Morphin kan leda till läkemedels beroende eller tolerans, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Abstinensyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister. Ibland kan detta också upplevas mellan doserna. Avseende hantering, se avsnitt 4.4.

Fysiska abstinenssymtom kan t.ex. vara: värk i olika delar av kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och

mydriasis. Exempel på psykiska symtom är dysfori, ångest och irritabilitet. Vid drog-/läkemedelsberoende förekommer också ett tvångsmässigt begär av att få drog/läkemedel.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, opiater; morfin

ATC-kod: N02AA01

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

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

Efter en intravenös administrering sätter den analgetiska effekten in fort (ca 5 minuter), och efter en intramuskulär dos inom 30–60 minuter. Den analgetiska effekten efter en engångsdos varar i

3–4 timmar. Den analgetiska effekten av en epidural dos kan observeras inom ca 10 minuter, medan maximal effekt uppnås 45–60 minuter efter injektionen. Då 4 mg morfinhydroklorid administreras i epiduralrummet för behandling av postoperativ smärta, är effektdurationen 10–12 timmar. Durationen av effekt och analgesi varierar i enlighet med utfört kirurgiskt ingrepp. Den analgetiska effekten av 4 mg morfin kan vara mindre och kortvarigare vid behandling av cancerrelaterad smärta.

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

rekommenderas. Vid epidural administrering är halveringstiden i plasma och spinalvätska 2–4 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Saltsyra  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Färglös glasampull på 1 ml eller 5 ml med röd ring runt ampullhalsen.

25 x 1 ml, 5 x 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda Oy, PB 1406, 00101 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

214

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

Datum för det första godkännandet: 7.10.1964

Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.12.2023