

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oramorph 2 mg/ml oraaliliuos, kerta-annosampullissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Morphin.sulf. pentahydr. 2 mg/ml respond. morphin. 1,5 mg/ml.
Yksi kerta-annos (5 ml) sisältää 7,5 mg morfiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos, kerta-annosampullissa.

Kirkas, väritön tai melkein väritön liuos polyetyleenikerta-annosampullissa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Syövästä tai jostakin muusta syystä johtuvat krooniset, vaikeat kiputilat.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen.

Aikuiset. Tavallinen aloitusannos on 10 - 20 mg (=5 - 10 ml) Oramorph 2 mg/ml oraaliliuosta kerta-annospakkauksessa neljän tunnin välein. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa. Iäkkäiden tai heikkokuntoisten potilaiden annosta voidaan tarvittaessa joutua pienentämään.

Maksimiannos *6 - 12 vuotiaille lapsille* on 5 - 10 mg (=2,5 - 5 ml) Oramorph 2 mg/ml oraaliliuosta kerta-annospakkauksessaneljän tunnin välein.

Annostusta voidaan joutua säätämään, mikäli potilasta on hoidettu toisella morfiinivalmisteella ennen Oramorph-valmisteen antoa.

Morfiinisulfaatti imeytyy hyvin maha-suolikanavasta, mutta mikäli potilaalle on ensin annettu morfiinia parenteraalisesti, joudutaan Oramorph-valmisteen annosta usein suurentamaan 50 - 100 % yhtä tehokkaan kivunlievityksen aikaansaamiseksi.

Hoitotavoitteet ja käytön lopettaminen

Ennen Oramorph-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 Oramorph-hoitoa, annosta on 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

Oramorph-hoitoa ei saa jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys morfiinille tai jollekin valmisteeseen sisältämälle aineosalle.

Hengityspanniovireyden heikkeneminen.

Akuutti astma-kohtaus.

Krooniset keuhkosairaudet, joihin liittyy hengitynsuffiensi tai eritteiden kertyminen hengitysteihin.

Alkoholien tai unilääkkeiden aiheuttamat levottomuustilat.

MAO-estäjien käyttö viimeisen kahden viikon aikana.

Kohonnut kallonsisäinen paine.

Paralyttinen ileus tms. suolen toiminnan vakava vajaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset varoitukset

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Oramorph-valmisteita seuraavissa tiloissa:

hengityspanniovireyden heikkeneminen, obstruktiivinen keuhkosairaus, prostatahypertrofia, myksedeema, hypertyreoidismi, akuutti hepatiitti, krooninen maksa- tai munuaissairaus, lisämunuaisen kuoren vajaatoiminta, sappi- ja munuaiskivikohtaus, äskettäinen sappi- tai munuaistiehytleikkaus, kohonnut intrakraniaalinen paine, sokki, tulehdusperäinen tai obstruktiivinen suolistosairaus, epilepsia, opiaattiriippuvuus tai ruuansulatuselimistön hidastunut motorinen toiminta.

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 hoitoon.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

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

Oramorph-valmisteeseen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (Opioid Use Disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Oramorph-valmisteeseen 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 pähteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esimerkiksi vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Oramorph-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 päihdehoidon 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.

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

Oramorphin 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 Oramorphia 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).

Vieroitusoireyhtymä

Oireita voidaan minimoida muuttamalla annosta tai antotapaa ja vieroittamalla potilas morfiinista asteittain. Katso kohta 4.2 sekä yksittäiset oireet kohdasta 4.8.

Hyperalgesia

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

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.

Maksa ja sappi

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

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.

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.

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).

Rifampisiinihoito

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Morfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti muita

keskushermostoa lamaavia aineita kuten yleisanestesiavalmisteita, fenotiatsiineja, antihypertensiivisiä lääkkeitä, tai trisyklisiä masennuslääkkeitä. Hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon tai koomaan johtavia yhteisvaikutuksia voi esiintyä, jos näitä lääkkeitä yhdistetään tavanomaisiin morfiiniannoksiin.

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).

Alkoholi

Morfiinin samanaikainen käyttö alkoholin kanssa saattaa voimistaa morfiinin haittavaikutuksia, etenkin hengitysdepressiota.

Gabapentiini ja pregabaliini

Opioidien ja gabapentinioidien samanaikainen käyttö suurentaa sedaation, hengityslaman ja kooman riskiä, koska keskushermostoa lamaava vaikutus tehostuu. Samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Rifampisiini

Metaboliaindukti, rifampisiini, vähentää ja klomipramiini sekä amitriptyliini voivat lisätä oraalisen morfiinin vaikutuksia.

Simetidiini

Simetidiinin sytokromi-P450 -systeemiin kohdistuvasta vaikutuksesta johtuen sen samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman morfiinipitoisuuden nousua.

MAO:n estäjät

Potilailla, joille on annettu MAO:n estäjiä kahden viikon sisällä ennen petidiinin antoa, on esiintynyt hengenvaarallisia keskushermosto-, hengityselimistö- ja verenkierto-oireita. Samankaltaista yhteisvaikutusta morfiinin kanssa ei voida poissulkea.

Lihaskrelaksantit

Morfiini voi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta.

P2Y12-verihiutale-estäjähoito

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Oramorph-valmisteiden turvallista käyttöä raskauden aikana ei ole osoitettu.

Morfiinin käyttö synnytyksen aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle hengitysdepression.

Oramorph-valmisteen antamista 2 -3 tuntia ennen arvioitua synnytystä tulee tarkoin harkita.

Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa lääkeaineriippuvuutta vastasyntyneellä.

Morfiinisuolet erittyvät äidinmaitoon, mutta terapeuttisina annoksina käytettäessä on epätodennäköistä, että sillä olisi vaikutusta lapseen.

Raskaus

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioidikipuläläkkeitä raskauden aikana, on seurattava

vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän merkkien varalta. Hoitoon voi sisältyä opioideja ja tukihoidoa.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oramorph-valmisteen käyttö heikentää potilaan reaktiokykyä siinä määrin, että autolla ajokyky ja kyky käyttää koneita huonontuvat. Alkoholi tehostaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ummetus, väsymys, virtsaretentio ja mioosi.

Harvemmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat virtsa- tai sappiteiden spasmi, sekavuus, dysforia, suun kuivuminen, hikoilu, kasvojen punoitus, huimaus, bradykardia, palpitaatio, hypotermia, levottomuus ja mielialan vaihtelut.

Joillakin potilailla saattaa *harvoin* esiintyä ortostaattista hypotensiota ja intrakraniaalisen paineen nousua.

Tuntemattomia haittavaikutuksia ovat anafylaktoidiset reaktiot, allodynia, kipuherkkyys (ks. kohta 4.4), liukahikoilu, suun kuivuminen, riippuvuus, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä, sentraalinen uniapneaoireyhtymä, haimatulehdus, oddin sulkijalihaksen kouristus, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).

Huume-/lääkeaineriippuvuus

Oramorph-valmisteen 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

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.

Suuret annokset

Suuria annoksia käytettäessä saattaa esiintyä hengitysdepressiota ja hypotensiota ja syvenevää koomaa. Lapsilla saattaa esiintyä kouristuksia. Hengitysdepressio saattaa johtaa kuolemaan. Morfiini vapauttaa histamiinia, joten urtikariaa ja pruritusta voi esiintyä joillakin potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus - ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Morfiinin yliannostuksen oireita ovat mioosi, hengitysdepressio ja hypotensio, vaikeissa tapauksissa

jopa verenkiertokollapsi ja syvä kooma, aspiraatiokeuhkokuume, hengityslama joka voi aiheuttaa kuoleman.

Hoito: Spesifistä vasta-ainetta, naloksonia, annetaan 0,4-2 mg i.v., annos toistetaan tarvittaessa 2-3 minuutin välein (enintään 10-20 mg:aan asti). Naloksonin kerta-annos vaikuttaa 45-70 minuutin ajan. Väärinkäyttäjälle naloksoni voi provosoida vieroitusoireita. Hengitystä avustetaan tarvittaessa. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta tulee huolehtia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Morfiini sitoutuu keskushermoston eri tasoilla sekä eri perifeerisissä elimissä sijaitseviin opiaattireseptoreihin. Kivun lievittyminen johtuu morfiinin sitoutumisesta keskushermostossa sijaitseviin reseptoreihin. Huonon rasvaliukoisuuden vuoksi vain pieni osa systeemikiertoon päässestä morfiinista läpäisee veriaivoesteen ja siksi myös sen analgeettinen vaikutus alkaa hitaammin kuin muilla opioideilla. Kerta-annossa oraalisen morfiinin teho saattaa jäädä heikoksi, mutta toistuvien annosten jälkeen teho paranee ilmeisesti aktiivisten metaboliittien hitaamman eliminaation vuoksi. Morfiini voi aiheuttaa riippuvuutta ja sen vaikutuksille voi kehittyä toleranssi.

5.2 Farmakokineetiikka

Morfiinisulfaatti imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta oraalisen annon jälkeen, mutta runsaan ensikierron metabolian vuoksi sen systeeminen hyötyosuus on vain noin 25 % (vaihtelee 15-49 %:n välillä). Morfiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 20 - 90 minuutin kuluttua morfiinin annosta. Kivunlievitykseen tarvittava plasmapitoisuus vaihtelee yksilöiden välillä. Pienin morfiinipitoisuus, jolla analgeettinen vaikutus aikaansaadaan, on raportoitu olevan 70-175 mmol/l.

Noin 30 % morfiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Morfiini hakeutuu suurimmaksi osaksi munuaisiin, maksaan, keuhkoihin ja pernaan. Aivoissa ja lihaksissa morfiinia esiintyy pienempinä pitoisuuksina. Morfiini läpäisee istukan ja sitä erittyy pieniä määriä myös äidinmaitoon. Morfiinin kinetiikassa esiintyy suuria eroja yksilöiden välillä. Morfiinin kinetiikka ei ole riippuvainen annoksen suuruudesta eikä se kumuloidu pidempiaikaisesti kehoon.

Metaboloituminen tapahtuu pääasiassa konjugoitumalla 3- ja 6- glukuronideiksi, joista jälkimmäinen on aktiivinen ja vastaa merkittävän osan morfiinin vaikutuksista. Pieniä määriä metaboloituu myös N-demetyloitumalla ja O-metyloitumalla. Plasmapuhdistuma on 19 ml/min/kg (5 - 34 ml/min/kg) ja puoliintumisaika on noin 3 tuntia (0,7 - 7,8 tuntia).

Morfiini erittyy pääosin munuaisten kautta konjugaatteina. Noin 90 % morfiinin kerta-annoksesta erittyy elimistöä 24 tunnin kuluessa. Munuaisten vajaatoimintapotilailla sekä vanhuksilla morfiinin puhdistuma on alentunut ja munuaisten kautta erittyvän aktiivisen metaboliitin eliminoituminen hidastunut. Krooninen maksasairaus voi lisätä oraalisesti annetun morfiinin hyötyosuutta, mutta ei oleellisesti vaikuta sen puhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Urosrotilta on ilmoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä ja kromosomivaurioita sukusoluissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumedetaattia, vedetöntä sitruunahappoa ja puhdistettua vettä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Suojattava valolta. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 ja 30 kerta-annosampullia (LDPE) à 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Kerta-annosampullit avataan vääntämällä yläosassa olevista muovisiivikkeistä ampullin kärki irti. Oramorph oraaliliuosta kerta-annospakkauksessa voidaan nauttia juomaan sekoitettuna.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Società di Esercizio S.p.A
Strada Statale 67 Frazione Granatieri
I-50018 Scandicci (Firenze)
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12665

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.1998

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oramorph 2 mg/ml oral lösning i endosampull

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Morphin.sulf. pentahydr. 2 mg/ml respond. morfin. 1,5 mg/ml.
En enkeldos (5 ml) innehåller 7,5 mg morfin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning i endosampull.

Klar, färglös eller nästan färglös lösning i en endosampull av polyetylen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kroniska, svåra smärttillstånd orsakade av cancer eller annan orsak.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell.

Vuxna: Vanlig startdos är 10–20 mg (=5–10 ml) Oramorph 2 mg/ml oral lösning i endosförpackning med fyra timmars mellanrum. Vid behov kan dosen ökas. Dosen för äldre eller försvagade patienter kan vid behov behöva minskas.

Maximal dos för *barn mellan 6 och 12 år* är 5–10 mg (=2,5–5 ml) Oramorph 2 mg/ml oral lösning i endosförpackning med fyra timmars mellanrum.

Doseringen kan behöva justeras om patienten har behandlats med ett annat morfinpreparat före byte till Oramorph.

Morfinsulfat absorberas väl från magtarmkanalen, men om patienten först har fått morfin parenteralt måste dosen av Oramorph ofta ökas med 50–100 % för att uppnå lika effektiv smärtlindring.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Oramorph 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 Oramorph är det 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

Oramorph ska inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot morfin eller mot något annat innehållsämne i preparatet.

Andningsdepression.

Akut astmaattack.

Kroniska lungsjukdomar med andningsinsufficiens eller ansamling av sekret i andningsvägarna.

Orotillstånd orsakade av alkohol eller sömnmedel.

Användning av MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Ökat skalltryck.

Paralytisk ileus eller liknande gravt nedsatt tarmfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna varningar

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Oramorph om patienten lider av följande tillstånd: andningsdepression, obstruktiv lungsjukdom, prostatahypertrofi, myxödem, hypertyreoidism, akut hepatit, kronisk lever- eller njursjukdom, nedsatt binjurebarksfunktion, gall- och njurstenattack, nyligen gjord operation på gallgångar eller njurkanaler, förhöjt intrakraniellt tryck, chock, inflammatorisk eller obstruktiv tarmsjukdom, epilepsi, opiatberoende eller långsammare motoriska funktioner i magtarmkanalen.

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.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av Oramorph kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oramorph 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 Oramorph 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 samtida opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

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

medel

Samtidig användning av Oramorph 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 Oramorph 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).

Abstinenssyndrom

Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Se avsnitt 4.2 och avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

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.

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.

Lever och gallvägar

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

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.

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.

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).

Rifampicinbehandling

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Morfin ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt får andra centraldepressiva medel, bland annat generella bedövningsmedel, fenotiaziner, antihypertensiva medel eller tricykliska antidepressiva. Interaktionseffekter som leder till andningsdepression, hypotoni, djup sedering eller koma kan uppstå om dessa läkemedel tas i kombination med vanliga morfindoser.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel

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

Alkohol

Samtidig användning av morfin med alkohol kan förstärka biverkningarna av morfin, i synnerhet andningsdepression.

Gabapentin och pregabalin

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider ökar risken för sedering, andningsdepression och koma genom additiv CNS-dämpande effekt. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning.

Rifampicin

Rifampicin, som inducerar metabolismen, minskar effekten av oralt morfin medan klomipramin och amitriptylin kan öka dess effekter.

Cimetidin

Eftersom cimetidin påverkar cytokrom-P450-systemet kan samtidig användning öka morfinhalten i plasma.

MAO-hämmare

Patienter som fick MAO-hämmare inom två veckor före administrering av petidin, upplevde livshotande interaktioner som påverkade det centrala nervsystemet, andningsvägarna och blodcirkulationen. Liknande interaktioner med morfin kan inte uteslutas.

Muskelrelaxerande medel

Morfin kan förstärka effekten av muskelrelaxerande medel.

Trombocythämning med P2Y12-hämmare

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Säkerhet för Oramorph-preparat under graviditet har inte fastställts.

Användning av morfin under förlossningen kan orsaka andningsdepression hos den nyfödda. Under 2–3 timmar före väntad förlossning ska administrering av Oramorph noggrant övervägas. En längre tids användning av morfin under graviditet kan resultera i neonatalt läkemedelsberoende.

Morfinsalter utsöndras i bröstmjölk, men effekter på barnet är osannolika vid terapeutiska doser.

Graviditet

Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningsyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av opioider och understödande vård.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oramorph försämrar patientens reaktionsförmåga till en sådan grad att förmågan att framföra fordon och använda maskiner blir sämre. Alkohol förstärker denna effekt.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är illamående, kräkningar, förstoppning, trötthet, urinretention och mios. *Mindre vanliga* biverkningar är spasm i urin- eller gallvägarna, förvirring, dysfori, muntorrhet, svettningar, ansiktsrodnad, svindel, bradykardi, palpitation, hypotermi, rastlöshet och humörsvängningar.

Hos några patienter kan det *sällan* uppstå ortostatisk hypotoni och förhöjt intrakraniellt tryck. Biverkningar *utan känd frekvens* är anafylaktoida reaktioner, allodyni, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros, muntorrhet, beroende, läkemedelsutsättningsyndrom (abstinens), central sömnapné, pankreatit, spasm i Oddis sfinkter, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oramorph 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).

Abstinenssyndrom

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.

Stora doser

Vid stora doser kan det förekomma andningsdepression och hypotoni och ett ökande djup av koma. Kramper kan förekomma hos barn. Andningsdepression kan leda till död. Eftersom morfin frisätter histamin, kan urtikaria och pruritus förekomma hos några patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering av morfin är mios, andningsdepression och hypotoni, i svåra fall till och med cirkulationskollaps och djup koma, aspirationspneumoni, andningsförlamning som kan leda till död.

Behandling: Specifikt motgift, naloxon ges 0,4–2 mg i.v., dosen upprepas vid behov med 2–3 minuters intervaller (högst upp till 10–20 mg). Effekten av en engångsdos naloxon varar 45–70 minuter. Hos missbrukare kan naloxon provocera abstinenssymtom. Andning ska stödjas vid behov. Vätske- och elektrolytbalansen ska övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: naturliga opiumalkaloider, morfin, ATC-kod: N02AA01

Morfin binder till olika nivåer inom det centrala nervsystemet, samt till opiatreceptorer i olika perifera organ. Smärtlindringen är resultatet av att morfin binds till receptorer i det centrala nervsystemet. På grund av sin dåliga fettlöslighet passerar endast en liten mängd av morfinet, som finns i den systemiska cirkulationen, blodhjärnbarriären, varför även dess analgetiska effekt börjar långsammare än med andra opioider. Vid engångsadministrering kan effekten av oralt morfin vara svag, men efter upprepade doser blir effekten bättre uppenbarligen på grund av långsammare eliminering av de aktiva metaboliterna. Morfin kan orsaka beroende och tolerans mot dess effekter kan utvecklas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Morfinsulfat absorberas väl från matsmältningskanalen efter oral administrering, men på grund av omfattande förstapassagemetabolism är den systemiska biotillgängligheten endast cirka 25 % (varierar mellan 15 och 49 %). Den maximala morfinkoncentrationen i plasma uppnås 20–90 minuter efter administreringen av morfin. Den plasmakoncentration som krävs för analgesi varierar mellan individer. Minsta morfinkoncentrationer som ger analgetisk effekt har rapporterats ligga mellan 70 och 175 mmol/l.

Cirka 30 % av morfinet binds till plasmaproteiner. Morfin distribueras mestadels till njurarna, levern, lungorna och mjälten. Lägre koncentrationer uppnås i hjärnan och musklerna. Morfin passerar placentan och utsöndras i bröstmjölken i små mängder. Det finns stora interindividuella skillnader i morfins kinetik.

Morfin har inte dosberoende kinetik och det ackumuleras inte långvarigt i kroppen.

Metaboliseringen sker huvudsakligen via konjugering till 3- och 6-glukuronider av vilka den senare är aktiv och svarar för en betydande del av morfins effekter. Små mängder metaboliseras även via N-demetylering och O-metylering. Plasmaclearance är 19 ml/min/kg (5–34 ml/min/kg) och halveringstiden är cirka 3 timmar (0,7–7,8 timmar).

Morfin elimineras huvudsakligen via njurarna som konjugater. Cirka 90 % av engångsdosen av morfin elimineras från kroppen inom 24 timmar. Clearance av morfin och elimineringen av den aktiva metaboliten som utsöndras via njurarna är minskad hos patienter med njursvikt samt hos äldre. Kronisk leversjukdom kan öka biotillgängligheten av oralt morfin men har ingen väsentlig effekt på dess clearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumedetat, vattenfri citronsyra och renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvara vid högst 25 °C. Ljuskänsligt. Förvara förpackningen i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 och 30 endosampuller (LDPE) à 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Endosampullerna öppnas genom att vrida av plastvingen på toppen av ampullen. Oramorph oral lösning i endosbehållare kan blandas i dryck.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Società di Esercizio S.p.A
Strada Statale 67 Frazione Granatieri
I-50018 Scandicci (Firenze)
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12665

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4.5.1998

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.12.2023