

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oramorph 2 mg/ml oraaliliuos, kerta-annosampullissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Morfin.sulf. pentahydr. 2 mg/ml respond. morfin. 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 yksillöllinen.

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.

Hoidon lopettaminen

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

4.3 Vasta-aiheet

Hengityspannion lasku. Akuutti astma- tai keuhkosairaus. Krooniset keuhkosairaudet, joihin liittyy hengityspannion lasku tai erittäin kertyminen hengitysteihin. Alkoholin tai unilääkkeiden aiheuttamat levottomuustilat. Yliherkkyys morfiinille tai jollekin valmisteeseen sisältämälle aineosalle. MAO-estäjien käyttö viimeisen kahden viikon aikana. Kohonnut kallonsisäinen paine. Paralyttinen ileus tms. Suolen toiminnan vakava vajaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Oramorph valmisteita seuraavissa tiloissa: hengityspannion lasku, obstruktiivinen keuhkosairaus, prostatahypertrofia, myksedeema, hypertyreoidismi, akuutti hepatiitti, krooninen maksa- tai munuaissairaus, lisämunuaisen kuoren vajaatoiminta, sappi- ja munuaiskivikohtaus, äskettäin sappi- tai munuaistiehytleikkaus, kohonnut intrakraniaalinen paine, sokki, tulehdusperäinen tai obstruktiivinen suolistosairaus, epilepsia, opiaattiriippuvuus tai ruuansulatuselimistön hidastunut motorinen toiminta.

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

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

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

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

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).

Äkillinen keuhko-oireyhtymä sirppisolutautia sairastavilla potilailla

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

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat aiheuttaa korjautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisen 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.

Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin

kehittyminen. Riski kasvaa, mitä pidempään lääkettä käytetään ja mitä suurempia annokset ovat. Oireita voidaan minimoida muuttamalla annosta tai antotapaa ja vieroittamalla potilas morfiinista asteittain. Katso yksittäiset oireet kohdasta 4.8.

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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Morfiinin samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kuten alkoholin, trisyklisten masennuslääkkeiden ja fentiatsiinijohdosten kanssa saattaa voimistaa morfiinin haittavaikutuksia etenkin hengitysdepressiota. Metaboliainduktori, rifampisiini, vähentää ja klomipramiini sekä amitriptyliini voivat lisätä oraalisen morfiinin vaikutuksia. Simetidiinin sytokromi-P450 -systemiin kohdistuvasta vaikutuksesta johtuen sen samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman morfiinipitoisuuden nousua.

Potilailla, joille on annettu MAOn estäjiä kahden viikon sisällä ennen petidiinin antoa, on esiintynyt hengenvaarallisia keskushermosto-, hengityselimistö- ja verenkierto-oireita. Samankaltaista yhteisvaikutusta morfiinin kanssa ei voida poissulkea. Morfiini voi voimistaa lihasrelaksanttien vaikutusta.

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joita on hoidettu morfiinilla, on havaittu viivästynyttä ja vähentynyttä 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.

Sedatiivit, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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.

Morfiinisuoloat 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 tukihoidoita.

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), liikahikoilu, suun kuivuminen, riippuvuus, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä.

Vieroitusoireyhtymien oireita ovat masentunut mieliala ja ahdistuneisuus.

Huume-/lääkeaineriippuvuus ja lääkehoidon vieroitusoireyhtymä

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

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

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. Krooninen opioidianalgeettien käyttö voi johtaa fyysiseen riippuvuuteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus - ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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. äärinkäyttäjälle naloksoni voi provosoidavieroitusoireita. 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 päässeestä 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 Farmakokinetiikka

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 elimistöstä 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Kerta-annosampullit avataan vääntämällä yläosassa olevista muovisiivekkeistä 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

03.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oramorph 2 mg/ml oral lösning i endosampull

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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.

Utsättning av behandling

Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering. Dosen ska därför sänkas gradvis före utsättningen.

4.3 Kontraindikationer

Andningsdepression. Akut astmaattack. Kroniska lungsjukdomar med andningsinsufficiens eller

ansamling av sekret i andningsvägarna. Orotillstånd orsakade av alkohol eller sömnmedel. Överkänslighet mot morfin eller mot något annat innehållsämne i preparatet. Användning av MAO-hämmare under de senaste två veckorna. Ökat skalltryck. Paralytisk ileus eller liknande gravt nedsatt tarmfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

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.

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.

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

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfindoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

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).

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.

Beroende och utsättningssymtom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid medlet 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.

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).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av morfin med andra läkemedel som förlamar det centrala nervsystemet, såsom alkohol, tricykliska antidepressiva och fentiazinderivat, kan förstärka biverkningarna av morfin, i synnerhet andningsdepression. Rifampicin, som inducerar metabolismen, minskar effekten av oralt morfin medan klomipramin och amitriptylin kan öka dess effekter. Eftersom cimetidin påverkar cytokrom-P450-systemet kan samtidig användning öka morfinhalten i plasma.

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. Morfin kan förstärka effekten av muskelrelaxerande medel.

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.

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).

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 understödjande 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, allodyn, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros, muntorrhet, beroende, läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens).

Symtom på läkemedelsutsättningssyndrom är nedstämdhet och ångest.

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. 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.

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. Kronisk användning av opioidanalgetika kan orsaka fysiskt beroende.

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

03.02.2021