

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Oramorph 2 mg/ml oral lösning
Oramorph 20 mg/ml oral lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller morfinsulfatpentahydrat 2 mg respektive 20 mg, vilket motsvarar morfin 1,5 mg respektive 15 mg.

Hjälpämnen: Oramorph 2 mg/ml innehåller sackaros 300 mg/ml, flytande glukos 100 mg/ml, metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning
Klar, färglös eller nästan färglös vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svåra kroniska smärttillstånd.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

På grund av stora skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, smärtintensitet, smärtgenes, ev. tolerans och ålder, skall doseringen med Oramorph individualiseras.

Försiktighet skall iakttagas och dosen initialt reduceras vid morfinbehandling av äldre patienter, samt patienter med nedsatt lever- och njurfunktion. Nedanstående doseringsrekommendation är avsedd som riktlinje då morfinbehandling påbörjas och måste alltid anpassas till den enskilda patientens behov av smärtlindring.

Initialdos: 10–30 mg 4–6 gånger per dygn.

Administreringssätt

Oral användning. Oramorph kan blandas i t ex saft eller juice.

Oramorph 2 mg/ml oral lösning ska doseras med doseringssprutan som medföljer flaskan.

Doseringssprutan är graderad upp till 5 ml och varje streck motsvarar 0,25 ml.

Observera att förpackningsstorleken för 20 ml Oramorph 20 mg/ml oral lösning är i en droppbehållare.

Antalet droppar per dos:

10 mg motsvaras av 8 droppar.

20 mg motsvaras av 16 droppar.

30 mg motsvaras av 24 droppar.

1 ml Oramorph 20 mg/ml oral lösning motsvarar 16 droppar.

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 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

Oramorph ska inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

Sekretstagnation, andningsdepression, orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelpåverkan. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnrelaterade andningsstörningar

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

Allvarliga hudbiverkningar

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

Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Försiktighet vid bronkialastma, skallskador, hypothyroidism, nedsatt lever- och njurfunktion,

inflammatoriska tarmsjukdomar samt vid behandling av äldre patienter. Skulle paralytisk ileus misstänkas under användning av Oramorph skall behandlingen omedelbart avbrytas.

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.

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekter ska övervakas och morfidoserna 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).

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 vasooklusiv 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.

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)

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 rådask att kontakta 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 (abstinens)

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

Beträffande alkohol, se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Oramorph 2 mg/ml innehåller glukos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Mängden glukos (100 mg/ml) och sackaros (300 mg/ml) bör beaktas av patienter med diabetes mellitus. Glukos och sackaros kan dessutom vara skadligt för tänderna.

Oramorph 2 mg/ml innehåller metylparahydroxibensoat (E 218) och propylparahydroxibensoat (E 216), som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som bör undvikas

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel

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

Mindre mängder alkohol

Mindre mängder alkohol kan dramatiskt förstärka den svagt andningsdepressiva effekten av morfin. Kombinationen ska därför undvikas.

Antacida

Samtidig administrering kan resultera i snabbare frisättning av morfin, varför medlen bör ges med minst 2 timmars mellanrum.

MAO-hämmare

MAO-hämmare kan potentiella effekten av morfin (andningsdepression och hypotension). Serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med petidin och MAO-hämmare, och kan därför ej uteslutas vid kombinationen morfin och MAO-hämmare.

Orala 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.

Kombinationen kan kräva dosanpassning

Rifampicin

Rifampicin minskar plasmakoncentrationen av oralt morfin så pass kraftigt att högre doser än normalt fordras för analgetisk effekt.

Amitriptylin klomipramin, samt nortriptylin

Amitriptylin, klomipramin samt nortriptylin förstärker den analgetiska effekten av morfin, antagligen på grund av ökad biotillgänglighet. Dosjustering kan behövas.

Kombinerade morfinagonister/-antagonister

Kombinerade morfinagonister/-antagonister (*buprenorfin, nalbufin, pentazocin*) minskar den analgetiska effekten genom kompetitiv blockering av receptorer, varför risken för abstinenssymtom ökar.

Den kliniska betydelsen av kombination är oklar

Baklofen

Kombinationen morfin och intratekalt givet Lioresal orsakade blodtryckssänkning hos en patient. Risken för att denna kombination kan orsaka apné eller andra CNS symptom kan inte uteslutas.

Hydroxizin

Samtidig administrering av hydroxizin och morfin kan genom en additiv effekt öka CNS-depression och dåsighet. Överväg byte till icke sedativ antihistamin.

Metylfenidat

Metylfenidat kan öka den analgetiska effekten av morfin. Vid samtidig behandling bör man överväga att sänka dosen av morfin.

Nimodipin

Nimodipin kan öka den analgetiska effekten av morfin. Vid samtidig behandling bör man överväga att sänka dosen av morfin.

Ritonavir

Morfinnivåer kan minska beroende på induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare (boostrare) av andra proteashämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Analgetika av morfintyp kan förorsaka neonatal andningsdepression. Under 2–3 timmar före väntad förlossning bör dessa preparat ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för barnet. Vid långvarig behandling under graviditet bör risk för neonatal abstinens beaktas. Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödande vård.

Amning

Morfin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Oramorph kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid peroral morfinbehandling är obstipation, sederig, illamående och kräkningar. Nästan alla patienter får obstipation. De flesta biverkningarna är dosberoende.

Följande frekvenser används för att beskriva biverkningsförekomst: 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).

MedDRA Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i>	Anafylaktoida reaktioner
Endokrina systemet	<i>Vanliga</i>	Ökad ADH frisättning
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga:</i>	Dysfori.
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Eufori, sömn-, minnes- och koncentrationsstörningar. Hallucinationer, konfusion. Beroende.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Sederig.
	<i>Mindre vanliga</i>	Andningsdepression desorientering, yrsel.
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Kramper, allodyn, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), hyperhidros
Ögon	<i>Vanliga</i>	Mios
<i>Hjärtat:</i>	<i>Sällsynta</i>	Palpitation, takykardi, synkopé
Blodkär	<i>Sällsynta</i>	Ortostatisk hypotension, hypertension,

		hypotension, perifert ödem.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<i>Mindre vanliga</i>	Bronkokonstriktion
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Central sömnapné
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i>	Obstipation, illamående, kräkningar
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Muntorrhet, pankreatit.
Lever och gallvägar	<i>Mindre vanliga</i>	Gallvägsspasm
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Spasm i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga</i>	Klåda
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Urtikaria, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Ingen känd frekvens</i>	Myokloni
Njurar och urinvägar	<i>Vanliga</i>	Urinretention
	<i>Mindre vanliga</i>	Urinvägsspasm
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga</i>	Omtöckning
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Beskrivning av valda biverkningar

Sedering

Sederingen avtar som regel efter några dagars tillförsel. Illamående och kräkningar avtar ofta vid längre tids bruk. Spasm i gall- och urinvägar kan uppträda hos disponerade personer. Den andningsdepressiva effekten är dosberoende och utgör sällan något kliniskt problem. Tillvänjning och tolerans brukar ej medföra några problem vid behandling av svåra cancersmärter.

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Symtom på läkemedelsutsättning: dysfori, ångest/oro.

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

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärter (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysfori, ångest/oro och irritabilitet. Vid läkemedelsberoende är ”drogbegär” ofta involverat.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom på överdosering är mios, andningsdepression, hypotension och aspirationspneumoni. Vid allvarigare fall även cirkulationssvikt och djup koma. Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens.

Andningsdepressionen kan hävas med naloxon tillfört intravenöst. Ventrikeltömning rekommenderas. Respiratorbehandling kan krävas. Vätske- och elektrolytbalans skall upprätthållas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Narkotiskt analgetikum
ATC-kod: N02AA01

Morfin är ett narkotiskt analgetikum med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärtröskeln. Morfin utövar förmodligen sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Den smärtstillande effekten av morfin tilltar med stigande ålder. Till morfinets centralnervösa effekter hör även andningsdepression, psykiska symtom, illamående och kräkning, mios samt frisättning av antidiuretiskt hormon.

Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen. Hos patienter med normal ventilationsförmåga har en parenteral dos på 10 mg morfin liten betydelse i detta avseende. Däremot kan det leda till andningsinsufficiens hos patienter med nedsatt ventilationsförmåga till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra farmaka.

Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta.

Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Bland psykiska symtom förekommer eufori men också nedstämdhet liksom sömn-, koncentrations- och minnesstörningar. Illamående och kräkningar är vanliga effekter av morfin särskilt hos patienter som inte är sömnlösa. Dessa effekter utlöses genom stimulering av dopaminreceptorer i "triggerzonen" i förlängda märgen. Fentiaziner och andra antiemetika kan motverka dessa effekter. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer vid morfinbehandling. Morfin ökar tonus i den glatta muskulaturen i mag-tarmkanalen. Detta leder till obstipation genom förlängd passage av födan genom mag-tarmkanalen. Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar varför morfin är mindre lämpligt vid smärtor i dessa organ.

Morfin kan via histaminfrisättning ge perifer vasodilatation i huden och även bronkokonstriktion. Vid terapeutiska doser är de kardiovaskulära effekterna små men ensstaka personer kan få ortostatisk hypotension.

Morfin har beroendeframkallande egenskaper och tolerans kan utvecklas mot morfineffekterna. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra kroniska smärtor i samband med cancer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter intag av Oramorph uppnås maximal plasmakoncentration efter 20–90 minuter.

Morfin absorberas väl från mag-tarmkanalen och genomgår en omfattande men variabel första passageeffekt. Biotillgängligheten vid oral tillförsel är ca 25%. Distributionsvolymen är ca 3 L/kg med en plasmaproteinbinding på ca 35%. Eliminationen av morfin sker främst genom glukuronidering och utsöndringen av oförändrat morfin i urinen utgör <0,1%. De viktigaste metaboliterna är morfin-3-glukuronid (saknar analgetisk effekt) samt morfin-6-glukuronid (mer potent än morfin). Morfin och dess metaboliter genomgår enterohepatisk cirkulering. Clearance är ca 24 ml/min*kg och halveringstiden ca 2–3 timmar.

Äldre patienter kan ha mindre distributionsvolym, reducerad clearance och förlängd halveringstid vilket kan resultera i högre plasmanivåer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Oramorph 2 mg/ml oral lösning:

sackaros, flytande glukos, metylparahydroxibensoat (E 218), propylparahydroxibensoat (E 216), etanol 96% (motsvarande 10 volymprocent), renat vatten.

Oramorph 20 mg/ml oral lösning:

dinatriumedetat, natriumbensoat, vattenfri citronsyra, renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

-

6.3 Hållbarhet

3 år. Öppnad flaska är hållbar i 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Oramorph 2 mg/ml oral lösning:

100 ml flaska av mörkt glas med barnskyddande förslutning och 5 ml oral doseringsspruta. Doseringssprutan är graderad upp till 5 ml och varje streck motsvarar 0,25 ml.

Oramorph 20 mg/ml oral lösning:

20 ml droppbehållare av mörkt glas med barnskyddande förslutning.

1 ml Oramorph 20 mg/ml oral lösning motsvarar 16 droppar. Antalet droppar per dos:

10 mg motsvaras av 8 droppar.

20 mg motsvaras av 16 droppar.

30 mg motsvaras av 24 droppar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Oramorph kan blandas ut i dryck, t ex juice, före administrering.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

L.Molteni & C. dei F. Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A

Strada Statale 67, Fraz. Granatieri

50018 Scandicci (Firenze)

Italien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12932, 12933

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1997-11-14

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-02-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-07