

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oramorph 2mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder
Oramorph 6mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder
Oramorph 20mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Morfinsulfatpentahydrat 2 mg/ml, 6 mg/ml og 20 mg/ml (tilsvarende morfin base 1,5 mg/ml, 4,5 mg/ml og 15 mg/ml).

Hver endosebeholder à 5 ml inneholder:

2 mg/ml: 10 mg morfinsulfatpentahydrat (tilsvarende 7,5 mg morfinbase)

6 mg/ml: 30 mg morfinsulfatpentahydrat (tilsvarende 22,5 mg morfinbase)

20 mg/ml: 100 mg morfinsulfatpentahydrat (tilsvarende 75 mg morfinbase)

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning i endosebeholdere.

Klar, fargeløs eller nesten fargeløs væske fri for partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne og barn over 2 år:
Sterke smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

På grunn av store forskjeller mellom pasientene med hensyn på farmakokinetikk, smerteintensitet, smerteårsak, evt. toleranse og alder skal doseringen tilpasses individuelt.

Forsiktighet må iakttas og dosen reduseres initialt ved behandling av eldre pasienter, samt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Nedenstående doseringsanbefaling anses som en retningslinje ved start av behandling og må alltid tilpasses den enkelte pasients behov for smertelindring. Det anbefalte doseringsområdet for barn og voksne som er angitt i tabellene nedenfor er basert på en enkeltdose mellom 0,2 og 0,3 mg morfinsulfat/kg.

Oramorph 2mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder:

Alder (vekt)	Enkeltdose	Daglig dose
Ungdom 12-16 år (40-50 kg)	1-2 endosebeholdere som tilsvarer 10-20 mg morfinsulfat	6-12 endosebeholdere, tilsvarende 60-120 mg morfinsulfat
Ungdom over 16 år og voksne	1-3 endosebeholdere, som tilsvarer 10-30 mg morfinsulfat	Opp til 18 endosebeholdere, som tilsvarer 180 mg morfinsulfat

Oramorph 6mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder:

Alder (vekt)	Enkeltdose	Daglig dose
Ungdom over 16 år og voksne	1 endosebeholder som tilsvarer 30 mg morfinsulfat	Opp til 6 endosebeholdere som tilsvarer 180 mg morfinsulfat

Dersom smertebehandlingen med Oramorph 6 mg/ml mikstur oppløsning i endosebeholder ikke lenger er tilstrekkelig, kan man etter dosejustering videreføre behandlingen med Oramorph 20 mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder.

Oramorph 20mg/ml mikstur, oppløsning i endosebeholder:

Alder (vekt)	Enkeltdoser	Daglig dose
Ungdom over 16 år og voksne	1 endosebeholder, som tilsvarer 100 mg morfinsulfat	Opp til 4 endosebeholdere, som tilsvarer 400 mg morfinsulfat

Vanlig doseringsfrekvens er 4-6 ganger pr. døgn.

Miksturen kan blandes i drikke umiddelbart før administrering.

Hver endosebeholder à 5 ml inneholder:

2 mg/ml: 10 mg morfinsulfatpentahydrat (tilsvarende 7,5 mg morfinbase)

6 mg/ml: 30 mg morfinsulfatpentahydrat (tilsvarende 22,5 mg morfinbase)

20 mg/ml: 100 mg morfinsulfatpentahydrat (tilsvarende 75 mg morfinbase)

Behandlingsmål og seponering

Før behandlingen med Oramorph startes, bør det avtales en behandlingsstrategi som omfatter behandlingslengde og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen. Dette bør gjøres sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertehåndtering. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med Oramorph, er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer. Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4).

Behandlingslengde

Oramorph bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet for morfin, respirasjonsvansker og respirasjonsdepresjon uten mekanisk ventilering, akutt og alvorlig bronkialobstruksjon, tilstander med forhøyet intrakranielt trykk, paralytisk ileus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, herunder sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør den totale opioiddosen vurderes redusert.

Alvorlige kutane bivirkninger

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med morfinbehandling. De fleste av disse reaksjonene oppsto i løpet av de første ti dagene av behandlingen. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til å oppsøke lege dersom de opplever slike symptomer.

Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike hudreaksjoner, bør morfinen seponeres og alternativ behandling vurderes.

Sykdommer i lever og galleveier

Morfin kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker trykket i galleveiene og øker risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt.

Brukes med forsiktighet første postoperative døgn, ved behandling av eldre pasienter samt hos pasienter med krampetilstander, akutt leversykdom, alkoholisme, kronisk lever- og nyresykdom, hodeskader, inflammatoriske tarmsykdommer, hypotyreose, binyrebarkinsuffisiens og ved tilstander med nedsatt lungekapasitet (f.eks. bronkialastma). Forsiktighet ved samtidig bruk samt de første to uker etter seponering av MAO-hemmere.

Ved mistanke om paralytisk ileus skal behandling med Oramorph umiddelbart avbrytes. Forsiktighet må utvises ved obstruktive galle-, mage- og urogenitallidelser.

Morfin kan gi alvorlig hypotensjon hos pasienter hvor blodtrykket allerede er påvirket av redusert blodvolum, eller ved samtidig bruk av legemidler som fentiaziner eller visse anestetika.

Uvelhet og brekninger kan ofte effektivt motvirkes med antiemetika. Obstipasjon kan evt. forebygges ved bruk av laksantia.

Hyperalgesi som ikke responderer på en ytterligere doseøkning av morfin kan skje spesielt ved høye doser. En morfindosereduksjon eller bytte av opioid kan være nødvendig.

Morfin har et misbrukspotensial tilsvarende andre sterke agonistiske opioider og bør brukes med varsomhet hos pasienter som tidligere har misbrukt alkohol eller narkotika.

Opioidbrukslidelse (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som Oramorph.

Gjentatt bruk av Oramorph kan medføre opioidbrukslidelse (OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller bevisst feilaktig bruk av Oramorph kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter som tidligere personlig eller i familien (foreldre eller søsken) har opplevd misbruksrelaterte lidelser (herunder alkoholrelatert lidelse), hos pasienter som bruker tobakk, eller hos pasienter som personlig har hatt andre lidelser relatert til psykisk helse (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Abstinenssymptomer kan oppstå ved brå seponering eller ved samtidig administrering av en opiatantagonist som for eksempel nalokson. Symptomer kan reduseres med dosejusteringer eller bytte av administrasjonsform, og gradvis seponering av morfin. Se pkt. 4.8 for individuelle symptomer.

Før og i løpet av behandlingen med Oramorph bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se pkt. 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør pasienten også bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Dersom disse tegnene forekommer, skal pasientene rådes til å kontakte lege.

Pasientene må følges opp for å avdekke tegn på legemiddelsøkende atferd (f.eks. for tidlige forespørsler om påfyll). Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive legemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en spesialist på rusavhengighet.

Akutt «chest syndrom» (ACS) hos pasienter med sigdcellesykdom (SCD)

På grunn av en mulig forbindelse mellom ACS og morfinbruk hos SCD-pasienter behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, er en tett overvåking av mulige ACS-symptomer nødvendig.

Binyreinsuffisiens

Opioidsmertestillende kan forårsake reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåking og glukokortikoiderstatningsterapi. Symptomer på binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kvalme, oppkast, tap av appetitt, fatigue, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

Reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt prolaktin

Langvarig bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med reduserte kjønnshormonnivåer og økt prolaktin. Symptomer inkluderer nedsatt libido, impotens eller amenoré.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Oramorph og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Oramorph blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

Det har vært observert redusert effekt av behandling med P2Y12-hemmer i løpet av den første dagen med samtidig behandling med P2Y12-hemmer og morfin (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjoner

Hvis pasienten er behandlet med MAO-hemmer senere enn 14 dager før start av morfinbehandling kan livstruende reaksjoner med påvirkning av CNS, respirasjonen og sirkulasjonen ikke utelukkes.

Morfin kan potensere effekten av muskelrelakserende midler.

Kombinasjon med barbiturater bør unngås.

Følgende kombinasjoner med Oramorph kan kreve dosejustering: amitriptylin og klomipramin.

Plasmakonsentrasjoner av morfin kan reduseres av rifampicin. Den smertestillende effekten av morfin bør overvåkes og morfindoser justeres under og etter behandling med rifampicin.

En forsinket og redusert eksponering for blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer har vært observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert effekt av P2Y12-hemmer hos pasienter som samtidig får morfin og en P2Y12-hemmer (se pkt. 4.4). Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, der morfin ikke kan unngås og rask P2Y12-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y12-hemmer vurderes.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Morfin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får andre CNS-depressiva, herunder sedativa eller hypnotika, generelle anestetika, fenotiaziner, andre beroligende midler, muskelavslappende midler, antihypertensiva, gabapentin eller pregabalin og alkohol. Interaksjoner som fører til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon eller koma, kan oppstå dersom disse legemidlene tas i kombinasjon med vanlige morfindoser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Morfin passerer over placenta. Eksponering for morfin like før fødsel kan gi respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet. Langvarig bruk av morfin under svangerskapet kan gi abstinenssymptomer hos barnet. Nyfødte, hvis mødre fikk opioidsmertestillende under graviditeten, bør overvåkes for tegn på neonatal abstinenssyndrom. Behandling kan inkludere et opioid og tilleggsbehandling. Morfin bør ikke brukes under graviditet.

Amming

Morfin går over i morsmelk. Det er estimert at barn som ammes kan få i seg 1-12 % av morens dose. Det er mulig at barn som ammes påvirkes. Morfin bør derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at morfin kan redusere fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Bilkjøring og bruk av maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved peroral morfinbehandling er obstipasjon, sedering, kvalme og brekninger. Nesten alle pasienter får obstipasjon. De fleste bivirkningene er doseavhengige.

Vanlige (>1/100):	Endokrine: Økt ADH-frisetting. Gastrointestinale: Obstipasjon, kvalme, brekninger. Sentralnervesystemet: Sedering, svimmelhet. Urogenitale: Urinretensjon. Øye: Miose.
Mindre vanlige:	Gastrointestinale: Gallegeisspasme. Hud: Kløe. Luftveier: Bronkokonstriksjon. Neurologiske: Omtåket, dysfori. Sentralnervesystemet: Respirasjonsdepresjon, eufori. Urogenitale: Urinveisspasme.
Sjeldne (<1/1000):	Sirkulatoriske: Ortostatisk hypotensjon.
Ukjent frekvens:	Gastrointestinale: Munntørhet, pankreatitt Generelle: Abstinenssyndrom (inkl. dysfori, angst) Immunsystemet: Anafylaktiske reaksjon

Nevrologiske: Allodyn, hyperalgesi (se pkt. 4.4), hyperhidrose
Psykiatriske: Avhengighet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Sentralt søvnapné syndrom
Sykdommer i lever og galleveier: Spasmer i Oddis sfinkter
Hud- og underhudssykdommer: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelavhengighet og abstinenssyndrom

Gjentatt bruk av Oramorph kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for rusgiftavhengighet kan variere etter en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4). Abstinenssyndrom kan fremskyndes hvis opioidbehandlingen avsluttes plutselig eller opioidantagonister administreres, eller kan noen ganger oppleves mellom doser. Se pkt. 4.4 for behandling. Fysiologiske abstinenssymptomer inkluderer: Kroppsverk, skjelving, rastløse bein-syndrom, diaré, magekolikk, kvalme, influensalignende symptomer, takykardi og pupillutvidelse. Psykologiske symptomer inkluderer dysfori, angst og irritabilitet. Ved legemiddelavhengighet er «sug etter legemiddel» ofte involvert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er miose, respirasjonsdepresjon, hypotensjon og lungeaspirasjon. I alvorligere tilfeller også sirkulasjonssvikt og dyp koma. Respirasjonsdepresjon kan medføre dødsfall.

Respirasjonsdepresjonen kan heves med nalokson intravenøst. Respiratorbehandling kan være påkrevet. Væske- og elektrolyttbalansen opprettholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.0 ATC-kode:

N02A A01

5.1 Farmakodynamikk

Farmakoterapeutisk gruppe: Narkotisk analgetikum med kraftig analgetisk effekt.

Virkningsmekanisme: Sentral smertestillende effekt. Utøver sannsynligvis sin effekt på ulike nivåer i sentralnervesystemet.

Den smertestillende effekten av morfin øker med stigende alder.

Farmakodynamiske effekter: Øvrige sentralnervøse effekter er respirasjonsdepresjon, psykiske symptomer, kvalme og brekninger, miose samt frisetting av antidiuretisk hormon.

Den respirasjonsdempende effekten av morfin skyldes en hemming av karbondioksidets stimulerende virkning på respirasjonssenteret i den forlengede marg. Hos pasienter med normal ventilasjonskapasitet har en parenteral dose på 10 mg morfin liten betydning. Derimot kan det føre til respirasjonsinsuffisiens hos pasienter med nedsatt ventilasjonskapasitet som følge av lungesykdom eller påvirkning av andre farmaka. Etter encefalitt kan morfinets effekter være forsterket. Intoksikasjon med morfin krever respirasjonsstimulerende behandling og tilførsel av antidot.

Psykiske symptomer viser seg som eufori, men også nedstemthet, søvn-, konsentrasjons- og hukommelsesproblemer.

Kvalme og brekninger er vanlige effekter av morfin særlig hos pasienter som ikke er sengeliggende og utløses gjennom stimulering av dopaminreseptorer i "triggersonen" i den forlengede marg.

Økt frisetting av antidiuretisk hormon bidrar til reduserte urinvolum ved morfinbehandling. Morfin øker tonus i glatt muskulatur i magetarmkanalen. Dette fører til obstipasjon gjennom forsinket passasje av føden gjennom magetarmkanalen. Videre øker trykket i galle- og urinveier. Morfin er derfor mindre egnet ved smerter i disse organene.

Morfin kan via histaminfrisetting gi perifer vasodilatasjon i huden og også bronkokonstriksjon. I terapeutiske doser er de kardiovaskulære effektene små, men enkelte pasienter kan få ortostatisk hypotensjon.

Vedvarende bruk av morfin medfører tilvenningsfare og risiko for toleranseutvikling. Dette representerer vanligvis ikke noe problem ved behandling av sterke kroniske smerter ved for eksempel cancer.

5.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon: Absorberes godt fra magetarmkanalen og gjennomgår en omfattende, men variabel første passasje metabolisme. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 20-90 minutter. Absolutt biotilgjengelighet ved oral tilførsel er ca. 25%.

Distribusjon: Distribueres vidt i kroppen med høyest konsentrasjon i parenkymatøst vev, som nyrer, lever, lunger, milt. Lavere konsentrasjon i CNS. Distribusjonsvolum er 1-4,7 l/kg. Plasmaproteinbinding ca. 35%.

Biotransformasjon: Konjugeres med glukuronsyre i tarm og i lever. De viktigste metabolittene er morfin-3-glukuronid (ingen analgetisk effekt) og det farmakologisk aktive morfin-6-glukuronid. Morfin og dets metabolitter gjennomgår enterohepatisk sirkulering.

Eliminasjon: Elimineres med en halveringstid på ca. 2-3 timer. Clearance er ca. 21-27 ml/min/kg.

Pasientfaktorer:

Hos eldre pasienter kan høyere plasmakonsentrasjoner forekomme pga. endret eliminasjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser økte plasmakonsentrasjoner av morfin glukuronider i plasma.

Nedsatt leverfunksjon kan redusere metabolismen av morfin.

5.3 Preklinikk

Mangelfulle prekliniske data. Tidlige dyrestudier tyder på at morfin har visse effekter på reproduksjonen. Hos hannrotter har det blitt rapportert om nedsatt fertilitet og kromosomskade i spermie. Teratogene effekter er ikke påvist. Tester kan tyde på mutagen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumedetat, sitronsyre, rensset vann.

Klar, fargeløs eller nesten fargeløs væske fri for partikler.

6.2 Uforlikeligheter

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Følsom for lys. Oppbevar endosebeholderene i ytteremballasjen.

Skal ikke oppbevares over 25° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholdere av polyetylen Hver beholder inneholder 5 ml mikstur. Hver pakning inneholder 10 x 5 ml og 30 x 5 ml.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Oramorph mikstur kan blandes i drikke, f.eks. vann eller juice, før administrering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

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

Strada Statale 67, Fraz. Granatieri

50018 Scandicci (Firenze)

Italia

8. MARKEDSFØRINGSNUMMER

Mikstur 2 mg/ml: 00-2905

Mikstur 6 mg/ml: 95-1896

Mikstur 20 mg/ml: 95-1897

9. MT DATO FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE

2000-04-28

10. OPPDATERINGSDATO

17.11.2023