

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Morfinklorid Alkaloid 20 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 20 mg morfinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 0,001 mmol (0,0183 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna do slabo žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Simptomatsko uklanjanje jake boli (uključujući bol kod akutnog infarkta miokarda).
- Uklanjanje dispneje kod zatajenja lijevog srca i edema pluća.
- Preanestetička medikacija.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Simptomatsko uklanjanje jake boli

Doziranje je individualno i ovisi o intenzitetu boli, općem stanju i tjelesnoj težini bolesnika.

Uobičajena doza za odrasle je 10-20 mg, a primjenjuje se intramuskularno ili supkutano, 3-4 puta dnevno, ovisno o intenzitetu boli. Supkutana primjena nije pogodna u edematoznih bolesnika.

Intramuskularna primjena se preporučuje ako je potrebno ponavljanje doza, budući da supkutana primjena može uzrokovati lokalnu iritaciju tkiva, bol i induraciju.

Za postizanje bržeg učinka indicirana je intravenska primjena. Uobičajena intravenska doza je 2,5-15 mg razrijeđena s 4-5 ml vode za injekcije, a primjenjuje se polagano tijekom 4-5 minuta, 3-4 puta dnevno.

Liječenje kronične boli započinje se davanjem najniže djelotvorne doze. Pri dugotrajnoj primjeni javlja se tolerancija na analgetički učinak lijeka, pa se doze moraju postupno povećavati.

U slučaju snažne, kronične boli lijek se može primijeniti i putem supkutane ili intravenske infuzije, uz benzodiazepinske preparate. Kontinuiranu infuziju preporučuje se započeti s 0,8 -10 mg/sat, a potom se tretira prema individualnoj potrebi i učinku (do 80-100 mg tijekom 24 sata).

Uklanjanje boli kao dopunsko liječenje akutnog infarkta miokarda

Preporučena početna doza je 1-3 mg putem polagane intravenske injekcije, u vremenskim intervalima i do 5 minuta, ako je neophodno.

Uklanjanje dispneje kod zatajenja lijevog srca i edema pluća

Preporučena doza je 0,1 do 0,15 mg/kg primijenjena kao polagana intravenska injekcija tijekom 4-5 minuta.

Preanestetička medikacija

Uobičajena doza je 10-20 mg, primijenjena intramuskularno ili supkutano 45-60 minuta prije anestezije, uz druge lijekove (atropin, skopolamin, efedrin).

Prekid liječenja

Ako se primjena opioda naglo prekine može se izazvati apstinencijski sindrom. Stoga dozu treba postupno smanjivati prije prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Za postizanje analgezije, doza od 0,05-0,2 mg/kg se primjenjuje supkutano, 3-4 puta dnevno, prema potrebi. Za postizanje bržeg učinka, doza od 0,05-0,1 mg/kg se daje kao vrlo polagana intravenska injekcija, 3-4 puta dnevno. Kontinuirana intravenska ili supkutana infuzija daje se u dozi od 0,04-0,06 mg/kg/sat.

Za preanestetičku medikaciju daje se doza od 0,05-0,1 mg/kg, 45-60 minuta prije anestezije (maksimalna doza 10 mg).

Prilagođavanje doze u specifičnim skupinama bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim zatajenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije 10 – 50 ml/min) preporučuje se doza koja iznosi 75% od uobičajene doze u uobičajenim intervalima, dok u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (brzina glomerularne filtracije manja od 10 ml/min) preporučuje se 50% od uobičajene doze u uobičajenim intervalima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika sa zatajenjem jetre treba razmotriti prilagođavanje doze i/ili produljenje vremenskog intervala između doza.

Starije osobe

U starijih bolesnika preporučuje se smanjenje doze i/ili produljenje vremenskog intervala između pojedinačnih doza, u odnosu na uobičajeno preporučeno doziranje za odrasle.

Način primjene

Morfinklorid Alkaloid 20 mg/ml otopina za injekciju/infuziju je namijenjena za intramuskularnu, supkutanu ili intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene i informacije o inkompatibilnosti vidjeti dijelove 6.6. i 6.2.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Morfinklorid Alkaloid, potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom Morfinklorid Alkaloid, preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Morfinklorid Alkaloid ne smije se koristiti dulje nego što je potrebno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge fenantrenske opioide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutna respiratorna depresija i stanja u kojima je povećani rizik od respiratorne depresije (npr. povišeni intrakranijalni tlak, komatozni bolesnici, ozljede glave) (vidjeti i dio 4.4.).
- Žučne kolike (vidjeti i dio 4.4.).
- Akutno alkoholizirano stanje.
- Stanja u kojima postoji rizik od paralitičkog ileusa, ili akutna dijareja koja je povezana s pseudomembranoznim kolitisom izazvanim antibioticima ili uzrokovana trovanjem (dok nije uklonjena toksična tvar).
- Feokromocitom (zbog rizika od kateholaminskog odgovora na oslobađanje histamina).
- Istodobna primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAO inhibitora) kao i u razdoblju unutar 14 dana nakon uzimanja njihove zadnje doze.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Respiratorni poremećaji

Morfin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s akutnim napadajem astme, kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću ili pulmonalnim srcem, u osoba sa značajno smanjenom respiratornom rezervom, hipoksijom ili hiperkapnijom. U takvih bolesnika čak i uobičajene terapijske doze opioida mogu smanjiti respiraciju, istodobno povećavajući otpor dišnih puteva do točke apneje.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) koja može biti opasna po život ili smrtonosna, prijavljena je povezano s liječenjem morfinom. Većina tih nuspojava pojavila se unutar prvih 10 dana liječenja. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima AGEP-a te im savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se kod njih pojave takvi simptomi.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te kožne reakcije, potrebno je prestati s primjenom morfina i razmotriti drugu terapiju.

Akutni sindrom prsnog koša u bolesnika s bolešću srpastih stanica

Zbog moguće povezanosti između akutnog sindroma prsnog koša i primjene morfina u bolesnika s bolešću srpastih stanica koji su tijekom vazookluzivne krize liječeni morfinom potrebno je pomno praćenje zbog moguće pojave simptoma akutnog prsnog sindroma.

Akutno trovanje morfinom

Prilikom primjene visokih doza kod akutnih bolova koji naglo prestaju, može doći do akutnog trovanja morfinom.

Ozljeda glave i povećani intrakranijalni tlak

Respiratorni depresorni učinak morfina i njegova sposobnost da povećava intrakranijalni tlak mogu biti značajno izraženi u slučaju već povišenog intrakranijalnog tlaka. Morfin, kao i drugi opioidi proizvodi učinke koji mogu pogoršati kliničku sliku u bolesnika s ozljedom glave. Ako postoji sumnja na takve slučajeve, morfin se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3.).

Hipotenzivni učinak

Primjena morfina može uzrokovati tešku hipotenziju u osoba čija je sposobnost održavanja krvnog tlaka već kompromitirana.

Oprez je potreban kada se injektira bilo koji opioid u rashlađene dijelove tijela ili u bolesnika s hipotenzijom ili šokom, budući da poremećena perfuzija može spriječiti kompletnu apsorpciju; pri ponovljenim injekcijama može se odjednom resorbirati prekomjerna količina lijeka, ako se je u međuvremenu uspostavila normalna cirkulacija.

Intravenska primjena

Brza intravenska primjena opioidnih analgetika, uključujući i morfin povećava učestalost nuspojava, tako da bolesnik mora biti u ležećem položaju. Morfin intravenski ne treba primjenjivati ako nisu neposredno na raspolaganju opioidni antagonist i sredstva za resuscitaciju i asistiranu ili kontroliranu ventilaciju.

Abdominalna stanja

Morfin može poremetiti gastrointestinalni motilitet i treba ga primjenjivati s oprezom u bolesnika s neodložnom kirurškom intervencijom u području gastrointestinalnog trakta.

Poremećaji jetre i žuči: Morfin može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijevog sfinktera, čime se povećava intrabilijarni tlak kao i rizik od pojave simptoma povezanih s bilijarnim traktom i pankreatitisom. Treba ga primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolestima bilijarnog trakta ili pankreatitisom, kao i nakon kirurške intervencije u području bilijarnog trakta.

Preporučuje se oprez ako se morfin daje bolesnicima s opstruktivnim ili upalnim bolestima crijeva.

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida kao što je Morfinklorid Alkaloid mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost.

Ponavljana primjena lijeka Morfinklorid Alkaloid može dovesti do poremećaja uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Morfinklorid Alkaloid može dovesti do predoziranja i/ili smrti.

Potencijal zlouporabe morfina sličan je kao kod drugih jakih agonista opioida te je potreban poseban oprez pri primjeni u bolesnika sa zlouporabom alkohola ili droga u povijesti bolesti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća/sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Morfinklorid Alkaloid i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu prouzročiti reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.

Morfin se daje s oprezom i početnu dozu treba smanjiti u bolesnika sa Addisonovom bolešću.

Smanjena razina spolnih hormona i povišena razina prolaktina

Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može biti povezana sa smanjenom razinom spolnih hormona i povišenom razinom prolaktina. Simptomi uključuju smanjenje libida, impotenciju ili amenoreju.

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena Morfinklorid Alkaloid i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju Morfinklorid Alkaloid i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Oralna antitrombotična terapija inhibitorima P2Y₁₂

U prvom danu istodobnog liječenja inhibitorima P2Y₁₂ i morfinom uočeno je smanjeno djelovanje inhibitora P2Y₁₂ (pogledajte dio 4.5.).

Ostala upozorenja i mjere opreza

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potrebno je prilagoditi dozu i/ili produžiti intervale između pojedinačnih doza (vidjeti dio 4.2.).

Morfin treba primjenjivati pažljivo u bolesnika starije dobne skupine, administrirati u manjim dozama ili u većim vremenskim intervalima između pojedinačnih doza u odnosu na uobičajeno preporučene doze za odrasle (vidjeti dio 4.2.).

Moguća je hiperalgezija, posebno pri visokim dozama, koja ne reagira na dodatno povećanje doze morfina. Možda će biti potrebno smanjiti dozu morfina ili promijeniti opioid.

Djeca u dobi do 2 godine mogu biti osjetljivija na učinke, osobito na respiratorni depresorni učinak opioidnih analgetika, uključujući i morfin. U djece je osobito moguća paradoksalna ekscitacija nakon primjene opioidnih analgetika.

Morfin se daje s oprezom i početnu dozu treba smanjiti u emocionalno nestabilnih ili iscrpljenih bolesnika, bolesnika s konvulzijama u anamnezi, u bolesnika sa srčanim aritmijama, hipotireozom, hipertrofijom prostate, uretralnom strikturom ili nedavnom operacijom urinarnog trakta, miastenijom gravis ili bolesnika s alkoholizmom u anamnezi.

Rifampicin može smanjiti koncentracije morfina u plazmi. Tijekom i nakon liječenja rifampicinom treba pratiti analgetski učinak morfina te prilagoditi doze (vidjeti dio 4.5.).

Sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Ponekad se nakon prestanka primjene mogu javiti znakovi apstinencijske krize. Težina apstinencijskog sindroma ovisi o stupnju fizičke ovisnosti i brzini prekida uporabe morfina. Ako apstinencijski sindrom nastaje nakon primjene opioidnog antagonista, simptomi se javljaju za nekoliko minuta i maksimalno su izraženi nakon 30 minuta.

Apstinencijski simptomi u bolesnika ovisnih o morfinu javljaju se neposredno prije sljedeće predviđene doze, postižu maksimum 36 do 72 sata nakon posljednje doze i potom se postupno povlače tijekom 7 do 10 dana (vidjeti dio 4.8., podnaslov Psihijatrijski poremećaji). Liječenje apstinencijskog sindroma je u prvom redu simptomatsko i suportivno, uključujući održavanje ravnoteže tekućina i elektrolita.

Jedna ampula (1 ml) Morfinklorid Alkaloid otopine za injekciju/infuziju sadrži 0,001 mmol (ili 0,0183 mg) natrija. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po ampuli (1 ml), tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

MAO inhibitori

MAO inhibitori mogu potencirati učinke drugih opioidnih lijekova, uzrokujući anksioznost, konfuziju i značajnu depresiju disanja ili komu. Morfin se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju MAO inhibitore kao i u razdoblju unutar 14 dana nakon uzimanja njihove zadnje doze.

Depresori središnjeg živčanog sustava

Morfin treba primjenjivati s posebnim oprezom i u smanjenim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju druge depresore središnjeg živčanog sustava kao što su anestetici, hipnotici, triciklički antidepresivi, antipsihotici, sedativi, gabapentin ili pregabalin, antihistaminici, alkohol i drugi opioidni agonisti, budući da oni mogu potencirati depresorni učinak morfina.

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Opioidni analgetici – miješani agonisti/antagonisti

Miješane opioidne agoniste/antagoniste ne treba primjenjivati u bolesnika koji su primali ili primaju terapiju s čistim opioidnim analgetikom. U takvih bolesnika agonisti/antagonisti mogu umanjiti analgetički učinak i/ili dovesti do pojave apstinencijskih simptoma.

Miorelaksansi

Morfin može potencirati neuromišićnu blokadu poprečnoprugastog mišićja i povećati razinu respiratorne depresije.

Antikolinergici i ostali lijekovi s antikolinergičkim djelovanjem

Istodobna primjena s opioidnim analgeticima može povećati rizik od teške opstipacije, koja može dovesti do paralitičkog ileusa, odnosno može povećati rizik od retencije urina.

Metoklopramid

Opioidni analgetici mogu antagonizirati učinak metoklopramida na gastrointestinalni motilitet.

Antidijaroići

Istodobna primjena s opioidnim analgeticima može povećati rizik od teške opstipacije, kao i rizik od depresije središnjeg živčanog sustava.

Antihipertenzivi, kao što su ganglijski blokatori, diuretici i lijekovi s hipotenzivnim učinkom

Hipotenzivni učinak antihipertenzivnih lijekova se može potencirati ako se uzimaju istodobno s opioidnim analgetikom, a to dovodi do povećanog rizika od ortostatske hipotenzije. Morfin može umanjiti učinak diuretika u bolesnika s kongestivnom srčanom bolešću oslobođanjem antidiuretičkog hormona.

Antikoagulansi

Morfin može povećati antikoagulantni učinak kumarina i drugih antikoagulansa.

P2Y12 inhibitori

Odgodena ili smanjena izloženost oralnoj antitrombocidnoj terapiji inhibitorima P2Y12 uočena je kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom liječenih morfinom. Ta se interakcija može povezati sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom te vrijedi i za druge opioide. Klinička relevantnost nije poznata, no podaci ukazuju na mogućnost smanjenog djelovanja inhibitora P2Y12 kod pacijenata istodobno liječenih morfinom i inhibitorom P2Y12 (pogledajte dio 4.4). Kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, kojima se ne može uskratiti morfin i kod kojih se brza inhibicija P2Y12 smatra neophodnom, potrebno je razmotriti parenteralnu primjenu inhibitora P2Y12.

Antivirusni lijekovi

Morfin može kompetitivno inhibirati glukuronidaciju u jetri i smanjiti klirens antiretrovirusnih lijekova; istodobnu primjenu treba izbjegavati, budući da se može potencirati toksičnost jednog ili oba lijeka.

Cimetidin

Istodobna primjena s morfinom može povećati rizik od toksičnog učinka na središnji živčani sustav ili respiratorne depresije, uslijed moguće inhibicije morfinskog metabolizma.

Rifampicin

Istodobna primjena može smanjiti učinak morfina i njegovo analgetičko djelovanje (vidjeti dio 4.4.).

Naltrekson

Primjena naltreksona u bolesnika koji su već razvili fizičku ovisnost o opioidnim lijekovima može pospješiti razvoj apstinencijske krize čiji se simptomi mogu pojaviti unutar prvih 5 minuta nakon primjene naltreksona, mogu trajati i do 48 sati, i koji se ponekad mogu teško kontrolirati.

Trovafloksacin i ciprofloksacin

Istodobno primijerenje, morfin može smanjiti učinkovitost trovafloksacina i ciprofloksacina.

Dijagnostičke/laboratorijske interakcije

- Ispitivanje gastričnog pražnjenja - opioidni analgetici, uključujući i morfin, mogu prolongirati gastrično pražnjenje i pritom dovesti do pogrešnih rezultata pretrage.
- Pretraga hepatobilijarnog trakta s Tc99m-dizofeninom - prolaz tehnecija Tc 99m dizofenina u tanko crijevo može biti spriječen, budući da morfin može uzrokovati konstrikciju Oddijevog sfinktera i povećati tlak u bilijarnom traktu; to dovodi do prolongirane vizualizacije i stoga slično opstrukciji žučnog kanala.
- Plazmatska razina amilaze i lipaze može biti povećana, budući da morfin može uzrokovati konstrikciju Oddijevog sfinktera i povećati tlak u bilijarnom traktu; dijagnostička vrijednost određivanja ovih enzima može biti kompromitirana do 24 sata nakon primjene morfina.
- Tlak cerebrospinalne tekućine može biti povećan ako se evaluira tijekom liječenja morfinom; ovaj učinak je posljedica retencije ugljičnog dioksida koja je uzrokovana respiratornom depresijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama dokazano je da morfin može smanjiti plodnost (vidjeti dio 5.3.).

Trudnoća

Teratogeni učinci

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica. Morfin se primjenjuje u trudnica samo ako potencijalna korist od primjene lijeka za majku nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Neteratogeni učinci

Potreban je nadzor novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće primale opioidne analgetike kako bi se uočili znakovi neonatalnog sindroma ustezanja (apstinencijski sindrom). Zabilježena je fizička ovisnost u novorođenčadi čije su majke redovito uzimale opioide tijekom trudnoće. Apstinencijski simptomi uključuju konvulzije, iritabilnost, prekomjerno plakanje, tremor, hiperrefleksiju, drhtanje, povraćanje, proljev, kihanje i zijevanje. Liječenje može uključivati primjenu opioida i potpurnu skrb.

Razdoblje tijekom poroda

Opioidne supstancije prolaze placentarnu barijeru. Što je morfin primijenjen bliže trenutku poroda i u većim dozama to je veća vjerojatnost respiratorne depresije u novorođenčeta.

Opioidne lijekove treba izbjegavati tijekom poroda, posebno ako se radi o prijevremenom porođaju. Novorođenčad čije su majke dobivale opioidne lijekove u razdoblju prije i tijekom poroda, treba pažljivo pratiti zbog moguće depresije disanja. Možda će biti potrebna i reanimacija. U kasnijem razdoblju nakon rođenja nije poznat učinak morfina na rast, razvoj i funkcionalno sazrijevanje djeteta.

Morfin može smanjiti snagu, trajanje i učestalost kontrakcija maternice što može rezultirati produljenim porodom.

Dojenje

Male količine morfina su zabilježene u majčinom mlijeku. Apstinencijski simptomi mogu se javiti u dojenčadi na majčinom mlijeku čak i nakon što je prestala primjena morfina u majke. Morfin se ne koristi tijekom dojenja, a u slučaju primjene potreban je oprez.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Morfin ima snažan utjecaj na mentalne i fizičke sposobnosti. Bolesnike treba savjetovati da se tijekom liječenja morfinom ne smije upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom liječenja morfinom razvrstane su po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Učestalost niže navedenih nuspojava nije poznata odnosno učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka.

Poremećaji imunološkog sustava

Anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije.

Endokrini poremećaji

Hiponatremija zbog neodgovarajućeg lučenja ADH; smanjenje lučenja LH, TRH i ACTH uz povećano lučenje prolaktina i STH.

Psihijatrijski poremećaji

Pospanost, nesanica, noćne more, sedacija, euforija, disforija, konfuzija, agitacija, disforično raspoloženje, anksioznost amnezija, halucinacije, psihotične reakcije, tolerancija, psihička i fizička ovisnost, sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom).

Ovisnost o lijeku i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti ili tolerancije.

Poremećaji živčanog sustava

Glavobolja, vrtoglavica, tremor, ataksija, konvulzije, mioklonus, nistagmus, hipoestezija, parestezija, nesvjestica, slabost, promjene u termoregulaciji, sinkopa, alodinija, hiperalgezija (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji oka

Mioza, zamućenje vida, diplopija.

Srčani poremećaji

Bradikardija, tahikardija, palpitacije, cirkulacijska depresija, šok i srčani zastoj.

Krvožilni poremećaji

Crvenilo lica, hipotenzija, ortostatska hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Štucanje, rinitis, atelektaza, bronhospazam, hipoksija, dispneja, promjena glasa, depresija refleksa kašlja, plućni edem pri visokim dozama morfina, respiratorna depresija, respiratorni arrest, sindrom centralne apneje u spavanju.

Poremećaji probavnog sustava

Suha usta, anoreksija, mučnina, povraćanje, opstipacija, prolongirano gastrično pražnjenje, gastroezofagealni refluks, povećani motilitet debelog crijeva u bolesnika s kroničnim ulceroznim kolitisom, povećani tonus sfinktera u probavnom traktu (uključujući analni sfinkter), mogući paralitički ileus ili toksična dilatacija u bolesnika s akutnim ulceroznim kolitisom, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Spazam Oddijeva sfinktera ili bilijarnog trakta, smanjeno lučenje jetrenih i pankreasnih enzima, jetrena insuficijencija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Hiperhidroza, osip, crvenilo kože, svrbež, urtikarija, angioedem, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).

Poremećaji mišićno – koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rigiditet, osobito respiratornih mišića, povezano s primjenom visokih doza.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Oligurija, retencija urina, otežano mokrenje.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

Prolongirani trudovi.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Amenoreja, smanjen libido, smanjena potencija, ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Periferni edemi, lokalna tkivna iritacija, bol i induracija zabilježeni su nakon primjene ponovne supkutane injekcije.

Opis odabranih nuspojava

Ponavljana primjena Morfinklorid Alkaloid može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4). Apstinencijski sindrom može se izazvati ako se primjena opioida naglo prekine ili se primjenjuju antagonisti opioida, a ponekad može nastupiti između doza. Za liječenje vidjeti 4.4. Fizički simptomi ustezanja uključuju: zijevanje, znojenje, suženje, rinoreju, nemiran san, tahikardiju, midrijazu, naježenu kožu, tremor, simptome nalik gripi, mučninu, povraćanje, dijareju, abdominalne grčeve, sindrom nemirnih nogu, bolove u tijelu i opću slabost. Psihički simptomi uključuju disforično raspoloženje, anksioznost i iritabilnost. Kod ovisnosti o lijeku često je prisutna „žudnja za lijekom”.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Znakovi predoziranja

Predoziranje morfinom očituje se respiratornom depresijom, somnolencijom što progredira do stupora ili kome, suženim zjenicama, slabošću poprečnoprugastog mišićja, hladnom i vlažnom kožom i ponekad bradikardijom, hipotenzijom i aspiracijskom pneumonijom. Izražena midrijaza umjesto mioze zabilježena je kod teške hipoksije u slučaju predoziranja. U slučaju teškog predoziranja, osobito intravenskim putem, može nastupiti apneja, cirkulacijski kolaps, srčani arrest i smrt.

Liječenje

Liječenje se provodi sukladno utvrđenim načelima terapije predoziranja opioidima. Prvenstveno treba osigurati odgovarajuću respiraciju putem osiguravanja prohodnosti dišnih puteva i primjenom asistirane ili kontrolirane ventilacije. Nalokson, kao opioidni antagonist specifični je antidot kod učinaka predoziranja opioida i treba ga primijeniti po mogućnosti intravenski, istodobno s respiratornom resuscitacijom. U odraslih, preporučena doza od 0,4 - 2 mg primjenjuje se putem intravenske injekcije, ako se respiracijska funkcija ne poboljša, ponavlja se na 2-3 minute do maksimalne doze od 10 mg. Ako se primjenjuje putem intravenske infuzije, 2 mg naloksona se razrijedi u 500 ml otopine za intravensku infuziju s brzinom istjecanja u skladu s bolesnikovim odgovorom na liječenje. Ako intravenska primjena nije moguća, nalokson se može primijeniti intramuskularno ili supkutano u podijeljenim dozama, pri čemu je početak djelovanja sporiji. S obzirom na to da je trajanje djelovanja naloksona kraće od trajanja djelovanja morfina, bolesnika treba pažljivo pratiti dok se zaista ne uspostavi spontano disanje. Opće mjere uključuju primjenu kisika, intravensku primjenu tekućina, primjenu vazokonstriktora i ostale potporne mjere.

U osoba ovisnih o opioidima, primjena uobičajene doze opioidnog antagonista može pospješiti razvoj apstinencijske krize. Ako je potrebna primjena opioidnog antagonista zbog klinički značajne respiratorne depresije u takvim je slučajevima potrebna pažljiva titracija doze koja je niža od uobičajene.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, opijatni analgetici (opioidi); ATK oznaka: N02AA01

Morfin, kao i drugi opioidni analgetici, pokazuje glavno farmakološko djelovanje na središnjem živčanom sustavu, a najvažniji učinci od terapijskog značaja su analgezija i sedacija. Analgetički učinci morfina nastaju uslijed njegovog centralnog djelovanja. Morfin pokazuje čistu agonističku aktivnost, prvenstveno na μ receptore široko rasprostranjene po SZS-u, osobito u limbickom sustavu, talamusu, striatumu, hipotalamusu i mezencefalonu, kao i na dorzalnog rogu leđne moždine. Osim analgezije, često se javljaju promjene raspoloženja, osobito euforija i disforija, pospanost i smušenost. Morfin deprimira respiracijske centre, deprimira refleks kašlja i sužava zjenice.

Morfin može uzrokovati mučninu i povraćanje putem stimulacije kemoreceptorne trigger zone; ipak, isto tako deprimira i centar za povraćanje, tako da pri daljnjim ponovljenim dozama teško da će doći do povraćanja.

Morfin može dovesti do korisnih hemodinamskih učinaka, uključujući povećan protok u koronarnoj cirkulaciji, smanjen radni indeks lijeve klijetke kao i smanjena potrošnja kisika. Morfin osigurava učinkovito suzbijanje snažne do umjerene boli povezane s akutnim infarktom miokarda, u kojem slučaju se smatra opioidnim sredstvom izbora. Isto tako koristan je u liječenju akutnog edema pluća zbog povećanja venskog kapaciteta, smanjenja venskog priljeva i induciranja blage arterijske vazodilatacije.

Morfin uzrokuje perifernu vazodilataciju što može rezultirati ortostatskom hipotenzijom ili sinkopom. Morfin može dovesti do oslobađanja histamina i tako pridonijeti nastanku hipotenzije inducirane opioidima. Manifestacije oslobađanja histamina i/ili periferne vazodilatacije uključuju svrbež, crvenilo ili znojenje.

Morfin povećava tonus i smanjuje propulzivne kontrakcije glatkog mišićja želučano-crijevnog trakta. Rezultirajuće produljenje vremena prolaza kroz želučano-crijevni trakt je odgovorno za opstipacijski učinak morfina. Budući da morfin može povećati tlak u bilijarnom traktu, neki bolesnici s bilijarnim kolikama mogu umjesto suzbijanja boli osjetiti pogoršanje.

Morfin općenito povećava tonus glatkog mišićja urinarnog trakta. Zabilježeno je oslobađanje anti-diuretčkog hormona, pri čemu može doći do smanjenja izlučivanja urina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Morfin se dobro resorbira nakon intramuskularne i supkutane injekcije. Početak analgetičkog djelovanja nastupa za 10-30 minuta nakon supkutane ili intramuskularne injekcije. Maksimalna analgezija nastupa za 50-90 minuta nakon supkutane injekcije, 30-60 minuta nakon intramuskularne injekcije i 20 minuta nakon intravenske injekcije. Uobičajeno trajanje analgezije je 4-5 sati.

Distribucija

Morfin je 30-35% reverzibilno vezan za bjelančevine. Iako je glavno mjesto djelovanja morfina središnji živčani sustav, samo male količine prolaze hematoencefalnu barijeru.

Volumen distribucije je približno 3-4 l/kg.

Morfin isto tako prelazi placentarnu barijeru i nađen je u majčinom mlijeku.

Biotransformacija

Morfin se metabolizira u jetrenim mikrosomima putem N-demetilacije, N-dealkilacije, O-dealkilacije, konjugacije i hidrolize. Najveći dio biotransformacije odvija se putem jetrene glukuronidacije, pri čemu nastaju morfin-3-glukuronid (50%) i morfin-6-glukuronid (5-15%). Morfin-3-glukuronid nema značajnu analgetičku djelotvornost, dok morfin-6-glukuronid pokazuje opioidno, agonističko i analgetičko djelovanje u ljudi.

Drugi metaboliti su kodein, normorfin, morfin eter sulfat i N-demetilirani metabolit.

Eliminacija

2-12% primijenjene doze izlučuje se nepromijenjeno putem urina. Veći dio doze izlučuje se putem urina kao morfin-3-glukuronid ili morfin-6-glukuronid. Oko 90% ukupne ekskrecije putem urina nastaje tijekom 24 sata nakon zadnje doze.

Dio konjugiranog morfina javlja se u žuči i ima malu enterohepatičku cirkulaciju što objašnjava male količine koje se javljaju u urinu nekoliko dana nakon doze. Oko 7-10% primijenjene doze se izlučuje putem fecesa.

Poluvrijeme eliminacije morfina primijenjenog putem različitih parenteralnih načina iznosi 2-4 sata. Poluvrijeme eliminacije može biti produljeno u bolesnika s usporenim metabolizmom i u onih s jetrenom ili bubrežnom disfunkcijom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U miševa morfin je prouzročio neizravno genetsko oštećenje limfocita. U nekim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima pokazao je mutagene i kancerogene učinke.

U glodavaca morfin je pokazao negativan utjecaj na reproduksijsku funkciju a kada se je primjenjivao tijekom trudnoće prouzročio je povećanje broja mrtvorodenih mladunaca, smanjenje veličine legla, povećanje smrtnosti novorođenih mladunaca kao i razne abnormalnosti koštanog i mekog tkiva. U jednom ispitivanju morfin je pokazao teratogeno djelovanje na miševima kada je bio primijenjen kao jednokratna supkutana doza 2 000 puta veća od humane terapijske doze. Pojave su sličile malformacijama induciranim hipoksijom. U drugom ispitivanju morfin se pokazao teratogenim kod zlatnih hrčaka s minimalnom primijenjenom dozom od 35 mg/kg, preko 230 puta većom od uobičajene terapijske doze u ljudi. Kod mužjaka štakora zabilježena je smanjena plodnost i oštećenje kromosoma u gametama.

Kao dugo primjenjivan preparat pokazao je neškodljivost u pogledu embriotoksičnosti, teratogenosti i mutagenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev edetat tetrahidrat

kloridna kiselina
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Postoje podaci da se otopina morfinklorida ne smije koristiti s lijekovima koji mogu promijeniti pH otopine, jer soli morfina precipitiraju u alkalnoj sredini (npr. aminofilin, natrijeve soli barbiturata, fenitoin). Dokazana je fizikalno-kemijska nekompatibilnost otopina morfina i 5-fluorouracila (nastanak precipitata). Prije razrjeđivanja s drugom intravenskom otopinom ili kombiniranja s bilo kojim drugim lijekom treba konzultirati specijalizirane reference.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine za injekciju/infuziju u smeđoj staklenoj ampuli. 10 (2 x 5) ampula u PVC spremniku zaštićenom aluminijskom folijom, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije razrjeđivanja s drugom intravenskom otopinom ili kombiniranja s bilo kojim drugim lijekom treba konzultirati specijalizirane reference.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-924090824

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. ožujka 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30. studenoga 2023.