

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Oramorph 2 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml vodene otopine sadrži:
morfinsulfat 2 mg

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E218)	1,8 mg/ml
propilparahidroksibenzoat (E216)	0,2 mg/ml
etanol (96 postotni) (alkohol)	80 mg/ml
glukoza, tekuća	100 mg/ml
saharoza	300 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Gotovo bezbojna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jaka bol ili bol rezistentna na niže razine analgetika, osobito bol prouzročena rakom.

Oramorph je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (u dobi od 1 godine i starije).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza lijeka Oramorph prilagođava se ovisno o jačini boli i s obzirom na osjetljivost pojedinog bolesnika.

Dozu se može povisiti pod nadzorom liječnika ovisno o jačini boli i prethodnoj primjeni analgetika.

Preporučena doza ovisi o stanju koje izaziva bol u pojedinog bolesnika i prikazana je u sljedećoj tablici na temelju jedne doze od 0,2 do 0,3 mg morfinsulfata po kilogramu tjelesne težine.

Dob (tjelesna težina)	Doza
Dojenčad i djeca u dobi od 1 do 5 godina (10-20 kg)	Maksimalna doza 5 mg morfinsulfata (odgovara 2,5 ml lijeka Oramorph 2 mg/ml oralna otopina) svaka 4 sata.
Djeca u dobi od 6 do	Maksimalna doza 5-10 mg morfinsulfata (odgovara 2,5-5 ml lijeka

12 godina (20-40 kg)	Oramorph 2 mg/ml oralna otopina) svaka 4 sata.
Adolescenti u dobi od 13 do 16 godina (40-50 kg)	Početna doza obično je 10-20 mg morfinsulfata (odgovara 5-10 ml lijeka Oramorph 2 mg/ml oralna otopina) svakih 4-6 sati.
Odrasli i adolescenti u dobi od 16 godina i stariji	Početna doza obično je 10-20 mg morfinsulfata (odgovara 5-10 ml lijeka Oramorph 2 mg/ml oralna otopina) svakih 4-6 sati.

Oramorph nije pogodan za djecu mlađu od 1 godine zbog svoje koncentracije.

Propisana doza lijeka Oramorph izmjeri se odmjernom pipetom priloženom uz svako pakiranje neposredno prije primjene. Ta je odmjerna pipeta označena za doze od 0,25 do 5 ml sa oznakama svakih 0,25 ml.

Nakon izvlačenja lijeka bočicu se mora ponovno zatvoriti zavojskim zatvaračem.

Trajanje liječenja

Oramorph se ne smije koristiti dulje nego što je potrebno.

Oramorph nije namijenjen dugoročnoj terapiji. Liječnik odlučuje o trajanju liječenja ovisno o bolesnikovu stanju i bolnom poremećaju. Ni u kojem se slučaju lijek Oramorph ne smije davati dulje nego što je apsolutno neophodno. Ako se na temelju prirode i težine bolesti čini da je potrebno provesti dugotrajno analgetsko liječenje lijekom Oramorph, treba uvesti pažljivo i redovito praćenje u kratkim vremenskim razmacima (po potrebi tako da se privremeno obustavi primjena lijeka kako bi se procijenilo je li i u kojoj mjeri terapija i dalje potrebna). Prema potrebi, kao zamjenu treba primijeniti pogodnije farmaceutske oblike. U slučaju kronične boli, prednost ima režim fiksnom dozom.

Stariji bolesnici:

U starijih bolesnika ili bolesnika u kojih se ne smije izazvati sedacija, doza mora biti snižena. Stariji bolesnici (obično u dobi od 75 godina i stariji) i bolesnici slabijeg općeg fizičkog stanja mogu biti osjetljivi na morfin. Stoga, potrebno je pažljivije prilagoditi dozu i/ili produljiti intervale doziranja. Prema potrebi, potrebno je umjesto toga dati doze manje jačine.

Bolesnici s oštećenjem jetrene i/ili bubrežne funkcije:

Oramorph se mora osobito pažljivo dozirati u bolesnika s poremećenom jetrenom i/ili bubrežnom funkcijom i sumnjom na usporeni prolaz sadržaja kroz gastrointestinalni trakt.

Usporedba između različitih puteva primjene:

Doziranje morfina razlikuje se ovisno o putu primjene. Kad se bolesnike prebacuje s drugih pripravaka morfina na lijek Oramorph, treba titrirati dozu. Kod prebacivanja s jednog puta primjene (s.c., i.v.) na peroralni put, moraju se uzeti u obzir sljedeći faktori konverzije kako bi se održala ista bioraspoloživost morfina i usporedivi analgetski učinak: x2 za supkutani put (s.c.), x3 za intravenski (i.v.).

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Oramorph, 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. Nagli prekid primjene opioida može precipitirati apstinencijski sindrom. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom Oramorph, 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).

Način primjene

Kroz usta.

Otopinu treba primijeniti s nešto tekućine (vode ili soka), neovisno o obrocima.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutno otrovanje alkoholom
- agitiranost u bolesnika nakon uzimanja alkohola ili hipnotika
- sumnja na paralitički ileus
- akutni abdomen
- akutni poremećaji jetre (hepatitis, porfirija)
- ozljeda glave i stanja s povišenim intrakranijalnim tlakom
- napadaji astme i akutna i teška opstrukcija bronha
- respiratorna insuficijencija ili respiratorna depresija, u slučaju da nije moguće provesti mehaničku ventilaciju
- istodobna primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) ili unutar 2 tjedna od prestanka liječenja inhibitorima MAO (vidjeti dio 4.5)
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek se mora primjenjivati s oprezom u sljedećih skupina bolesnika:

- u bolesnika s opstruktivnim respiratornim poremećajima, smanjenom respiratornom rezervom (npr. kifoskoliozom, emfizemom ili teškom adipozom)
- s plućnim srcem (*cor pulmonale*)
- sa stanjem povećanog intrakranijalnog tlaka, osim ako se ne provodi ventilacija
- s hipotenzijom u stanju hipovolemije
- s oštećenim stanjem svijesti
- s poznatom ovisnošću o opioidima. Bolesnicima ovisnim o opioidima može se propisati morfin ako se to čini neophodnim za liječenje boli, posebno u slučaju akutnih stanja. Preporučuje se poseban nadzor liječenja
- unutar prva 24 sata nakon operacije
- unutar 24 sata prije kordotomije. U takvim slučajevima mora se razmotriti prekid liječenja morfinom
- u bolesnika s kroničnim bubrežnim ili jetrenim poremećajima, pankreatitisom, miksedemom, adrenokortikalnom insuficijencijom, hipotireozom, feokromocitomom, hipertrofijom prostate s rezidualnim urinom (rizik od rupture mokraćnog mjehura zbog retencije urina)
- u bolesnika s upalnom ili opstruktivnom bolešću crijeva
- u bolesnika s opstruktivnim bolestima ili spazmima žučnih ili mokraćnih puteva zbog stvaranja kamenaca, s obzirom na to da morfin može pogoršati ove simptome
- nakon kirurškog zahvata žučnog sustava
- s usporenim pražnjenjem želuca. Morfin uzrokuje smanjenje motiliteta želuca. To se mora uzeti u obzir u bolesnika koji pate od već postojećeg stanja
- s epilepsijom ili povećanom sklonošću napadajima. Morfin snižuje prag za razvoj epileptičkih sindroma. Morfin se mora davati pod strogim liječničkim nadzorom u bolesnika koji pate od epilepsije, a doziranje se mora prilagoditi pojedinačno
- kod istodobne primjene agonista/antagonista morfina. Simptomi ustezanja mogu biti precipitirani primjenom mješovitog agonist/antagonist analgetika (npr. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin, vidjeti dio 4.5).

U starijih bolesnika, bolesnika sa srčanom insuficijencijom i oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom potrebno je pažljivo doziranje (sniženje doze po potrebi).

Primjena morfina može dovesti do jakog sniženja krvnog tlaka u bolesnika s narušenom sposobnošću održavanja homeostaze krvnog tlaka (npr. smanjen volumen krvi, istodobna primjena fenotiazina ili određenih anestetika).

Morfin se može zlorabiti slično kao i drugi jaki agonisti opioida te se mora primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju zlouporabu alkohola ili droga.

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost) i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)
Nakon ponavljane primjene opioida kao što je Oramorph mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost. Taj se rizik povećava s trajanjem primjene lijeka i s višim dozama. Ponavljana primjena lijeka Oramorph 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 Oramorph može dovesti do predoziranja i/ili smrti. 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 Oramorph 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.

Međutim, to nije glavni problem kod liječenja bolesnika s jakim boli.

Taj se rizik može smanjiti kad se lijek primjenjuje prema utvrđenom vremenskom rasporedu.

Prekid nakon ponavljane primjene ili primjene opioidnih antagonista može dovesti do tipične situacije ustezanja (sindrom ustezanja). Nagli prekid nakon dugotrajnog liječenja može dovesti do nastupa simptoma ustezanja unutar nekoliko sati. Sindrom ustezanja postaje najjači 36-72 sata nakon prestanka terapije morfinom. Simptomi se mogu smanjiti prilagodbom visine ili oblika doze te postupnim ukidanjem morfina. Za pojedinačne simptome, vidjeti dio 4.8.

Nastaje ukrižena tolerancija s drugim opioidima.

U usporedbi s bolesnicima koji nisu operirani, primjena lijeka Oramorph tijekom postoperativne faze povezana je s povećanim rizikom od ileusa ili respiratorne depresije i stoga lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika prije i poslije kirurškog zahvata.

Zbog svog analgetskog učinka, morfin može maskirati ozbiljne intraabdominalne komplikacije, kao što je npr. perforacija crijeva.

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 nizak krvni tlak.

U slučaju već prisutne adrenokortikalne insuficijencije (npr. Addisonove bolesti) potrebno je pratiti koncentraciju kortizola u plazmi te po potrebi nadomjestiti kortikosteroide.

Akutni sindrom prsnog koša u bolesnika s bolešću srpastih stanica

Zbog moguće povezanosti akutnog sindroma prsnog koša s primjenom morfina u bolesnika s bolešću srpastih stanica liječenih morfinom tijekom vazookluzivne krize, opravdano je pažljivo praćenje zbog moguće pojave simptoma akutnog sindroma prsnog koša.

Sniženi spolni hormoni i povišen prolaktin

Dugoročna primjena opioidnih analgetika može biti povezana sa sniženim razinama spolnih hormona i povišenom razinom prolaktina. Simptomi uključuju smanjeni libido, impotenciju ili amenoreju.

Zbog svojih mutagenih svojstava, morfin se smije davati muškarcima generativnog potencijala i ženama reproduktivne dobi samo ako će sigurno primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Može se pojaviti hiperalgezija koja ne odgovara na daljnje povišenje doze morfina, osobito kod visokih doza. Možda će biti potrebno sniziti dozu morfina ili promijeniti opioid.

Rizik istodobne primjene sedativa poput benzodiazepina ili sličnih lijekova

Istodobna primjena lijeka Oramorph i sedativa poput benzodiazepina i sličnih lijekova može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje s ovim sedativima treba biti rezervirano za bolesnike u kojih druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka da se lijek Oramorph propiše istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu i trajanje liječenja mora biti što kraće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu izrazito preporučuje s time upoznati bolesnike i njihove njegovatelje tako da mogu prepoznati navedene simptome (vidjeti dio 4.5).

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.

Poremećaji jetre i žuči

Morfin može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava intrabilijarni tlak kao i rizik od pojave simptoma povezanih s bilijarnim traktom i pankreatitisa.

Rifampicin može smanjiti koncentracije morfina u plazmi. Potrebno je pratiti analgetski učinak morfina i prilagoditi doze morfina tijekom i nakon liječenja rifampicinom (vidjeti dio 4.5).

Oralna antitrombotična terapija inhibitorima P2Y12: u prvom danu istodobnog liječenja inhibitorima P2Y12 i morfijem uočeno je smanjeno djelovanje inhibitora P2Y12 (pogledajte dio 4.5).

Metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat mogu prouzročiti alergijske reakcije (kao i kasne reakcije preosjetljivosti).

Ovaj lijek sadrži 80 mg alkohola (etanola) u jednom ml otopine što je jednako 8% w/v, i ne smije se davati bolesnicima koji boluju od alkoholizma. Sadržaj alkohola mora se uzeti u obzir u djece i bolesnika s visokim rizikom zbog prisutne jetrene bolesti.

Ovaj lijek sadrži 100 mg tekuće glukoze po ml otopine. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 300 mg saharoze po ml otopine. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ili galaktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Napomena za bolesnike sa šećernom bolešću:
5 ml otopine odgovara 0,17 jedinica kruha.

Primjena lijeka Oramorph može dovesti do pozitivnih rezultata doping testova.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena trankvilizatora, općih anestetika, hipnotika, sedativa, miorelaksansa, antihipertenziva, gabapentina ili pregabalina, tricikličkih antidepresiva, fenotiazina ili alkohola povećava deprimirajući učinak morfina na središnji živčani sustav (SŽS), osobito na respiraciju. Ako se ti lijekovi uzimaju u kombinaciji s uobičajenim dozama morfina, mogu nastati interaktivni učinci koji dovode do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije ili kome.

Sedativi poput benzodiazepina ili sličnih lijekova

Istodobna primjena opioida sa sedativima poput benzodiazepina ili sličnih lijekova povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi s antikolinergičkim učinkom (npr. psihotropni lijekovi, antihistaminici, antiemetici, lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti) mogu pojačati antikolinergičke nuspojave opioida (npr. opstipaciju, suha usta ili poremećaje mokrenja).

Mješoviti agonisti/antagonisti opioida (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) smanjuju analgetski učinak kompetitivnom inhibicijom na receptorima, uz rizik od pojave sindroma ustezanja (vidjeti dio 4.4).

Ako se inhibitori monoaminoooksidaze primjenjuju unutar 14 dana prije početka primjene morfina ili se primjenjuju istodobno s morfinom, mogu nastati životno opasni učinci na središnji živčani sustav, respiraciju ili cirkulaciju (vidjeti dio 4.3).

Cimetidin inhibira metabolizam morfina. Klinička važnost ove interakcije nije poznata. Ipak, cimetidin treba primjenjivati s oprezom barem na početu terapije i doze treba postupno povisivati kako bi se smanjio rizik od nuspojava središnjeg živčanog sustava.

Morfin može pojačati učinak mišićnih relaksansa i antihipertenziva.

Rifampicin u visokom stupnju inducira metabolizam peroralno primijenjenog morfina. Može biti potrebno povisiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Odgodena ili smanjena izloženost oralnoj antitrombotičnoj terapiji inhibitorima P2Y₁₂ uočena je kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom liječenih morfijem. 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 morfijem i inhibitorom P2Y₁₂ (pogledajte dio 4.4). Kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, kojima se ne može uskratiti morfij i kod kojih se brza inhibicija P2Y₁₂ smatra neophodnom, potrebno je razmotriti parenteralnu primjenu inhibitora P2Y₁₂.

Klomipramin i amitriptilin pojačavaju analgetski učinak morfina, što se djelomično može pripisati povećanoj bioraspoloživosti. Može biti potrebno prilagoditi dozu.

Kombinacija s alkoholom mora se izbjegavati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morfin se ne smije primjenjivati u trudnoći jer pretklinička ispitivanja upućuju na oštećenja u potomstva (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se primjena morfina tijekom trudova zbog rizika od respiratorne depresije u novorođenčeta.

Novorođenčad čije su majke primale opioidne analgetike moraju se pratiti zbog mogućih znakova sindroma ustezanja (apstinencijskog sindroma). Liječenje može uključivati primjenu opioida i potpornu skrb.

Dojenje

Ne preporučuje se primjena morfina majci tijekom dojenja jer se morfin izlučuje u majčino mlijeko. U novorođenčadi se mogu opaziti simptomi ustezanja ako su majke bile izložene kroničnom liječenju. Stoga se prije primjene lijeka Oramorph dojenje mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da morfin može smanjiti plodnost (vidjeti dio 5.3).

Zbog mutagenih svojstava, morfin se smije davati muškarcima s generativnim potencijalom i ženama reproduktivne dobi samo ako će sigurno primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oramorph značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer može prouzročiti omamljenost i smanjiti budnost. To je očekivano osobito na početku liječenja, kod povišenja doze i promjene lijeka, kao i u kombinaciji s alkoholom i depresorima središnjeg živčanog sustava.

Bolesnici ne smiju voziti ni upravljati vozilima dok uzimaju lijek Oramorph. Nakon koliko vremena mogu sigurno nastaviti s takvim aktivnostima ovisi o bolesniku i o tome mora odlučiti liječnik.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava klasificira se na sljedeći način:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Štetni događaj
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, napadaji astme u osjetljivih bolesnika
Endokrini poremećaji	rijetko	drhtavice, hipotermija, povišen intrakranijalni tlak
	vrlo rijetko	sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, s hiponatrijemijom kao glavnim simptomom).
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	promjene raspoloženja, uglavnom euforija, ali i disforija
	često	promjene u aktivnosti (uglavnom sedacija, ali i pojačana aktivnost ili agitiranost), nesanica i promjene kognitivne i senzoričke funkcije (npr. poremećaji mišljenja, promjena sposobnosti shvaćanja/halucinacije, konfuzija).

	vrlo rijetko	ovisnost (vidjeti dio 4.4), smanjeni libido ili narušena potencija
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, glavobolja
	manje često	dezorijentacija, agitacija, sedacija, promjenjivost raspoloženja, somnolencija, osjećaj omaglice
	vrlo rijetko	tremor, nevoljno trzanje mišića, epileptički napadaji
	nepoznato	alodinija, hiperalgezija (vidjeti dio 4.4), hiperhidroza
Poremećaji oka	često	mioza
	rijetko	zamućen vid, diplopija i nistagmus
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije, navale crvenila (u licu).
	rijetko	sniženi krvni tlak, bradikardija, tahikardija, generalizirana astenija sve do sinkope i srčane insuficijencije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	respiratorna depresija, bronhospazam
	vrlo rijetko	dispneja
	nepoznato	sindrom centralne apneje u spavanju
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, povraćanje (osobito na početku liječenja), opstipacija, anoreksija, dispepsija i promjena osjeta okusa.
	manje često	suha usta, kolike
	rijetko	povišenje vrijednosti enzima gušterače, pankreatitis
	vrlo rijetko	ileus, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	manje često	spazam žučnih puteva
	vrlo rijetko	povišenje jetrenih enzima
	nepoznato	spazam Oddijeva sfinktera
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	znojenje, reakcije preosjetljivosti poput urtikarije, pruritus
	vrlo rijetko	druge kožne reakcije poput egzantema i perifernog edema (reverzibilni nakon prestanka terapije). Morfin oslobađa histamin i posljedično može prouzročiti urtikariju, druge kožne reakcije i pruritus
	nepoznato	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo rijetko	mišićni grčevi, mišićna rigidnost
Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava	manje često	retencija urina, antidiuretski učinak, spazam uretera
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nepoznato	sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom) od lijeka

Psihijatrijski poremećaji

Morfin ima neželjene psihijatrijske učinke koji se, s obzirom na svoju težinu i prirodu, različito očituju u različitim bolesnika (ovisno o osobnosti i trajanju terapije).

Poremećaji oka

Mioza je tipični popratni simptom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nekardio geni plućni edem zabilježen je u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivne njege.

Poremećaji probavnog sustava

Da se izbjegniju mučnina i povraćanje, morfin se može primijeniti zajedno s antiemetikom. Konstipacija se može liječiti laksativom.

Ovisnost o lijeku i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti i tolerancije. Ponavljana primjena lijeka Oramorph 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).

Nagli prekid primjene opioida ili primjena opioidnih antagonista može precipitirati apstinencijski sindrom, koji bolesnik ponekad može osjetiti i između doza. Za liječenje, vidjeti dio 4.4.

Simptomi fiziološkog ustezanja uključuju: bolove u tijelu, tremor, sindrom nemirnih nogu, proljev, abdominalne kolike, mučninu, simptome nalik na gripu, tahikardiju i midrijazu. Psihološki simptomi uključuju disforično raspoloženje, anksioznost i razdražljivost. Kod ovisnosti o drogi, često je prisutna „žudnja za drogom“.

Respiratorna depresija i hipotenzija s poremećajima krvotoka te progresivnom komom znakovi su predoziranja, a mogu se izbjeći pravilnim doziranjem. U dojenčadi se mogu pojaviti napadaji. Ovisno o dozi, morfin dovodi do respiratorne depresije i sedacije različitog stupnja, od blagog umora do omamljenosti. Respiratorna insuficijencija može dovesti do smrti.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi:

Simptomi intoksikacije i predoziranja morfinom su respiratorna depresija, aspiracijska pneumonija, mioza (jako sužene zjenice) i hipotenzija. U slučaju izrazite hipoksije zjenice su proširene, disanje izrazito usporeno (brzina disanja 2-4 udaha u minuti) i bolesnik postaje cijanotičan.

U ozbiljnijim slučajevima može nastati zatajenje krvotoka i duboka koma.

Krvni tlak u početku ostaje normalan, ali znatno se snižava s progresijom intoksikacije.

Zbog sve većeg sniženja krvnog tlaka može se razviti šok. Mogu se pojaviti tahikardija, bradikardija i rbdomioliza. Tjelesna temperatura se snižava. Skeletni mišići se opuštaju; ponekad mogu nastati generalizirani napadaji, osobito u djece. Smrt može nastupiti zbog zatajenja disanja ili komplikacija poput plućnog edema.

Liječenje:

Prvo je indicirano osloboditi dišne puteve i održavati ih prohodnima te primijeniti asistiranu ili kontroliranu ventilaciju.

U slučaju znatnog predoziranja preporučuje se intravenska primjena 0,4-0,8 mg naloksona. Takva se primjena prema potrebi može ponavljati u vremenskim razmacima od 2-3 minute ili se umjesto toga može dati 2 mg naloksona u infuziji u 500 ml fiziološke otopine ili 5%-tne otopine dekstroze (0,004 mg/ml). Brzina infuzije ovisi o prethodno primijenjenim dozama i mora se prilagoditi reakciji bolesnika. Budući da učinci naloksona popuštaju nakon relativno kratkog vremenskog razdoblja (2-3 sata), bolesnika se mora pažljivo pratiti sve dok se pouzdano ne uspostavi normalno disanje. Jedna doza naloksona u djece iznosi 0,01 mg po kg tjelesne težine.

Ako predoziranje morfinom nije prouzročilo značajnu kliničku respiratornu ili depresiju krvotoka, nalokson se ne smije primijeniti. Nalokson se mora primijeniti s krajnjim oprezom osobama za koje je poznato ili se sumnja da su fizički ovisne o morfinu. U tim slučajevima iznenadna ili potpuna antagonizacija opioidnih učinaka može izazvati akutne simptome ustezanja.

Dodatne potporne mjere (primjena kisika, vazopresornih lijekova, intravenske nadoknade volumena) ovise o stanju bolesnika.

Pražnjenje želuca se mora provesti unutar prva 2 sata nakon uzimanja morfina i samo u bolesnika koji su pri svijesti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, prirodni alkaloidi opijuma
ATK oznaka: N02AA01

Morfin se veže za posebne receptore koji se nalaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i raznim perifernim organima. Interakcija s receptorima u SŽS-u smanjuje osjet boli i afektivnu reakciju na bol.

Centralni učinci

Analgetičko djelovanje morfina ovisi o dozi. Može djelovati na psihomotoričko ponašanje i izazvati, ovisno o dozi, sedaciju ili ekscitaciju.

Morfin ima učinke antitusika, sedativa, trankvilizatora i antidiuretika.

Morfin ima depresivno djelovanje na disanje i centre za kašalj, čak i u terapijskim dozama. Djelovanje morfina na centar za povraćanje (putem kemoreceptorske zone) i pražnjenje želuca daje mu promjenjiva emetička svojstva (može imati emetički učinak kad se primjenjuje u nižim dozama i bolesnicima koji nikad prije nisu uzimali morfin ili može imati antiemetičko djelovanje u višim dozama i kod ponovljene primjene).

Morfin uzrokuje miozu zbog svog centralnog djelovanja, što može biti simptom i kronične intoksikacije.

Periferni učinci

Konstipacija, kontrakcija sfinktera žučnih puteva, povećanje tonusa mišića mokraćnog mjehura i uretralnog sfinktera, usporena pasaža želuca zbog konstrikcije pilorusa, navale crvenila, urtikarija i pruritus zbog oslobađanja histamina i bronhospazam u bolesnika s astmom, utjecaj na hipofizno-hipotalamičku os i posljedično utjecaj na hormonske učinke kortikoida, spolnih hormona, prolaktina i antidiuretskog hormona. Zbog ovih hormonskih promjena može doći do manifestacije kliničkih simptoma.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija:

Nakon oralne primjene, morfinsulfat brzo se apsorpira iz gastrointestinalnog trakta. Sistemska bioraspoloživost morfina od oko 25% pripisuje se značajnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru. Vršne razine u plazmi postižu se približno 1 sat nakon primjene otopine morfina.

Distribucija i biotransformacija:

Morfin se distribuira u tkiva; visoke koncentracije morfina mogu se pronaći u bubrezima, plućima, jetri i slezeni, a niže koncentracije nalaze se u SŽS-u. Zabilježen je volumen distribucije od 1,0 do 4,7 l/kg.

Metabolizam se odvija u debelom crijevu i jetri pri čemu nastaju glukuronidi morfina od kojih vjerojatno morfin-6-glukuronid ima farmakološko djelovanje. Morfin prelazi placentalnu barijeru i izlučuje se u majčinom mlijeku. Pretpostavlja se da se nakuplja u tijelu dojenčeta.

Eliminacija:

Eliminacija se odvija ponajprije putem bubrega, u obliku konjugata s pretežitom poluvijekom eliminacije od 2 sata. To odgovara klirensu od 21-27 ml/min/kg. U starijih bolesnika s promijenjenom sposobnošću izlučivanja nalaze se više razine morfina u plazmi. Bolesnici s oštećenom bubrežnom

funkcijom mogu imati više koncentracije morfin glukuronida u plazmi. Insuficijencija jetre može smanjiti metabolizam morfina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost ispitana je u nekoliko vrsta nakon p.o., i.v., i.p., s.c. i intraventrikularne primjene. Za LD₅₀ određene su vrijednosti od približno 500 mg/kg. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza nisu pokazala toksične reakcije od kliničke važnosti. Nakon prekida kronične primjene nastupili su simptomi ustezanja koji su se mogli opisati kao autonomne, somatomotoričke i bihevioralne reakcije.

Neklinička ispitivanja pokazala su da morfinsulfat inducira kromosomsko oštećenje u somatskim stanicama i germinativnim stanicama u životinja. U mužjaka štakora zabilježeni su smanjena plodnost i kromosomsko oštećenje u gametama. Može se očekivati da u ljudi ima genotoksični potencijal. Ispitivanja kancerogenosti morfina nisu provedena. Nekoliko ispitivanja pokazalo je, međutim, da morfin može pojačati rast tumora.

U nekliničkim ispitivanjima morfin je pokazao teratogeni potencijal i prouzročio, između ostaloga, defekte SŽS-a tijekom organogeneze. Podaci za ljude ne upućuju na nastanak malformacija ili fetotoksičnosti zbog morfina.

Ne može se donijeti konačni zaključak o važnosti podataka koji upućuju na supresiju raznih imunskih parametara ovisnu o morfinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
saharoza
glukoza, tekuća
etanol (96-postotni) (odgovara 10 vol% alkohola)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja bočice, Oramorph 2 mg/ml oralna otopina mora se upotrijebiti unutar 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od smeđeg stakla (tip III) sa 100 ml oralne otopine, zatvorena zaštitnom folijom i polietilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu i opremljenim polietilenskim adapterom za pipetu. U pakiranju je i polipropilen/polietilen odmjerna pipeta od 5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Località Granatieri, Scandicci (Firenca)
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-764444462

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08. travnja 2020./30. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.12.2023.