

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oramorph 2 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vodne raztopine vsebuje 2 mg morfinijevega sulfata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Skoraj brezbarvna vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Huda bolečina **ali bolečina, odporna na analgetike nižje stopnje, zlasti bolečina pri raku.**

Zdravilo Oramorph je indicirano pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih (starih 1 leto in več).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Oramorph je potrebno prilagoditi glede na jakost bolečine in občutljivost posameznega bolnika.

Odmerek lahko pod zdravniškim nadzorom povečamo glede na jakost bolečine in glede na predhodno uporabo analgetikov.

Priporočeni odmerek je odvisen od vrste bolečine in je naveden v spodnji tabeli ter temelji na enkratnem odmerku 0,2 do 0,3 mg morfinijevega sulfata na kg telesne mase.

Starost (telesna masa)	Odmerek
Dojenčki in otroci 1 - 5 let (10-20 kg)	Največji odmerek je 5 mg morfinijevega sulfata (ustreza 2,5 ml zdravila Oramorph 2 mg/ml peroralna raztopina) vsake 4 ure.

Otroci 6 - 12 let (20-40 kg)	Največji odmerek je 5 -10 mg morfinijevega sulfata (ustreza 2,5-5 ml zdravila Oramorph 2 mg/ml peroralna raztopina) vsake 4 ure.
Mladostniki 13 - 16 let (40-50 kg)	Običajni začetni odmerek je 10-20 mg morfinijevega sulfata (ustreza 5-10 ml zdravila Oramorph 2 mg/ml peroralna raztopina) vsakih 4-6 ur.
Odrasli in mladostniki 16 let in starejši	Običajni začetni odmerek 10-20 mg morfinijevega sulfata (ustreza 5-10 ml zdravila Oramorph 2 mg/ml peroralna raztopina) vsakih 4-6 ur.

Zdravilo Oramorph zaradi svoje koncentracije ni primerno za otroke, mlajše od enega leta.

Neposredno pred dajanjem se odmeri predpisan odmerek zdravila Oramorph z merico, ki je priložena vsakemu pakiranju. Merica je označena za odmerjanje količin 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 4 - 5 - 6 - 10 in 15 ml.

Po odvzemu zdravila stekleničko ponovno zaprite z navojno zaporko.

Zdravilo Oramorph ni namenjeno dolgotrajnemu zdravljenju.

O trajanju zdravljenja se odloči zdravnik glede na bolnikovo stanje in vrsto bolečine. Zdravila Oramorph nikakor ne smemo dajati dlje, kot je nujno potrebno. Če se zdi dolgotrajno analgetično zdravljenje z zdravilom Oramorph potrebno zaradi narave in resnosti bolezni, je treba uvesti skrbno in redno spremljanje v kratkih časovnih intervalih (če je potrebno z začasno ukinitvijo zdravila, da se oceni, če in v kolikšni meri je nujno nadaljevati zdravljenje). Po potrebi je treba uporabiti nadomestne ustrežnejše farmacevtske oblike. V primeru kroničnih bolečinskih stanj je priporočen fiksni režim odmerjanja.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih, pri katerih ne pride do sedacije, je treba odmerek zmanjšati. Starejši bolniki (običajno 75 let in več) in bolniki v splošno slabi fizični kondiciji se lahko na morfin odzovejo bolj občutljivo. V teh primerih je pri prilagajanju odmerka potrebna večja pozornost in/ali podaljšanje intervalov med posameznimi odmerki. Po potrebi lahko preidemo na nižje jakosti.

Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro:

Pri bolnikih z jetrno in/ali ledvično okvaro in v primeru suma na upočasnen prehod skozi prebavni trakt, je treba zdravilo Oramorph odmerjati še posebej previdno.

Povezava med različnimi potmi uporabe:

Odmerjanje morfina se razlikuje glede na pot uporabe. Ko bolniki preidejo iz drugih pripravkov z morfinom na zdravilo Oramorph, je primerna titracija odmerjanja. Za prehod z druge poti uporabe (s.c., i.v.) na peroralno uporabo je treba upoštevati naslednje faktorje pretvorbe, da se ohrani enaka biološka uporabnost morfina in primerljiv analgetični učinek: x2 za subkutano pot (s.c.), x3 za intravensko pot (i.v.).

Prekinitev zdravljenja:

Če naenkrat prekinemo z uporabo opioidov, lahko pride do abstinencnega sindroma. Zato je treba odmerek pred prekinitvijo zdravljenja postopno zmanjševati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Raztopino je treba dajati z nekaj tekočine (voda ali sok), neodvisno od obrokov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- akutna zastrupitev z alkoholom
- vznemirjenje pri uporabi alkohola ali hipnotikov
- sum na paralitični ileus
- akutni abdomen
- akutne jetrne bolezni (hepatitis, jetrna porfirija)
- poškodbe glave in stanja z zvišanim intrakranialnim tlakom
- astmatični napadi in akutna ter huda bronhialna obstrukcija
- respiratorna insuficienca ali dihalna depresija, če mehansko predihavanje ni mogoče
- sočasna uporaba z zaviralci monoaminoooksidaze (MAO) ali manj kot 14 dni po zadnjem odmerku zaviralca MAO (glejte poglavje 4.5)
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo je treba previdno uporabljati pri naslednjih skupinah bolnikov:

- Pri bolnikih s obstruktivno pljučno boleznijo, zmanjšano dihalno rezervo (npr. s kifoskoliozo, emfizemom ali hudo adipozo)
- Pljučno srce (*cor pulmonale*)
- Stanja z zvišanim intrakranialnim tlakom, razen če se izvaja predihavanje
- Hipotenzija v povezavi s hipovolemijo
- Motnje zavesti
- Znana opioidna odvisnost. Bolnikom, ki so odvisni od opioidov, se lahko morfin predpiše, če je to nujno za zdravljenje bolečine, zlasti v primeru akutnih stanj. Priporočljivo je posebno spremljanje zdravljenja.
- V prvih 24 urah po operaciji
- V 24 urah pred hordotomijo. V takih primerih je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z morfinom.
- Pri bolnikih s kronično ledvično ali jetrno okvaro, pankreatitisom, miksedemom, adrenokortikalno insuficienco, hipotiroidizmom, feokromocitomom, hipertrofijo prostate z urinarno retenco (nevarnost rupture mehurja zaradi zastoja urina)
- Pri bolnikih z vnetimi ali obstruktivnimi boleznimi črevesja
- Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi žolča ali sečil ali krči žolčevodov in sečil, ki so posledica tvorbe kamnov, saj lahko morfin te simptome poslabša.
- Po operaciji, ki zadeva žolčni sistem
- Zakasnjeno praznjenje želodca. Morfin povzroči zmanjšanje motilitete želodca. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki trpijo zaradi že obstoječega stanja.
- Epilepsija ali povečano tveganje za nastanek konvulzij. Morfin znižuje prag za pojav epileptičnih sindromov.
Pri bolnikih z epilepsijo je treba morfin dajati pod strogim zdravniškim nadzorom, odmerjanje pa je treba prilagoditi individualno.
- Sočasno dajanje morfinskih agonistov/antagonistov. Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo z dajanjem mešanih analgetičnih agonistov/antagonistov (npr. pentazocina, butorfanola, buprenorfina, nalbufina, glejte poglavje 4.5).

Previdno odmerjanje je potrebno pri starejših bolnikih, pri bolnikih s srčnim popuščanjem in z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic (po potrebi zmanjšajte odmere).

Dajanje morfina lahko pri bolnikih z oslabiljeno sposobnostjo vzdrževanja homeostatskega krvnega tlaka (npr. zmanjšan volumen krvi, sočasno jemanje fenotiazinov ali nekaterih anestetikov) povzroči močno znižanje krvnega tlaka.

Morfin ima potencial za zlorabo, podoben drugim močnim agonističnim opioidom, zato ga je treba uporabljati s posebno previdnostjo pri bolnikih z zlorabo alkohola ali drog v preteklosti.

Odvisnost in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem fizične in/ali psihične odvisnosti ali tolerance. Tveganje se poveča s trajanjem uporabe zdravila in z večjimi odmerki. Vendar to pri zdravljenju bolnikov s hudo bolečino ni prevladujoča skrb. Uporaba terapevtskih odmerkov 1 do 2 tedna lahko privede do fizične in psihične odvisnosti. Vsakodnevna uporaba pri bolnikih s kronično bolečino znatno zmanjša tveganje za fizično in psihično odvisnost. Posamezni primeri odvisnosti so bili diagnosticirani že po 2-3 dneh zdravljenja. Tveganje se lahko zmanjša, če se zdravilo daje v skladu s fiksnim časovnim načrtom. Prekinitev zdravljenja po večkratni uporabi ali dajanju opioidnih antagonistov lahko privede do značilne odtegnitvene situacije (odtegnitvenega sindroma). Nenadna prekinitev zdravljenja po dolgotrajnem zdravljenju lahko v nekaj urah privede do odtegnitvenih simptomov. Odtegnitveni sindrom doseže vrhunec 36-72 ur po prenehanju zdravljenja z morfinom. Simptome je mogoče zmanjšati s prilagoditvijo odmerka ali odmerne oblike in postopnim odvzemom morfina. Za posamezne simptome glejte poglavje 4.8.

Pojavijo se lahko navzkrižne tolerance z drugimi opioidi.

V primerjavi z bolniki, ki niso bili operirani, je uporaba zdravila Oramorph povezana s povečanim tveganjem za ileus ali dihalno depresijo med pooperativno fazo, zato ga je treba previdno dajati bolnikom pred operacijo in po njej.

Zaradi analgetičnega učinka morfina so lahko prikriti resni abdominalni zapleti, kot so npr. perforacija črevesja.

Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, kar zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi nadledvične insuficience lahko vključujejo npr. slabost, bruhanje, izgubo apetita, utrujenost, šibkost, omotico ali nizek krvni tlak. V primeru že obstoječe adrenokortikalne insuficience (npr. Addisonova bolezen) je treba nadzorovati koncentracijo kortizola v plazmi in po potrebi nadomestiti kortikosteroide.

Akutni sindrom prsnega koša (ACS - Acute chest syndrome) pri bolnikih z boleznijo srpastih celic (SCD)

Zaradi možne povezave med ACS in uporabo morfina pri bolnikih s SCD, ki se med vazookluzivno krizo zdravijo z morfinom, je priporočeno natančno spremljanje simptomov ACS.

Znižani spolni hormoni in povečan prolaktin

Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z znižanjem ravni spolnih hormonov in povečanim prolaktinom. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Zaradi svojih mutagenih lastnosti je treba morfin dati plodnim moškim in ženskam v rodni dobi le, če so zagotovljeni učinkoviti kontracepcijski ukrepi (glejte poglavje 4.6).

Še posebej pri velikih odmerkih se lahko pojavi hiperalgezija, ki se ne odzove na nadaljnje povečanje odmerka morfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka morfina ali sprememba opioida.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba zdravila Oramorph in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, dihalno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje teh sedativnih zdravil rezervirati za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. Če je sprejeta odločitev za predpisovanje zdravila Oramorph sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek in čim krajše trajanje zdravljenja.

Bolnike je treba natančno spremljati zaradi znakov in simptomov dihalne depresije in sedacije. V zvezi s tem močno priporočamo, da bolnike in njihove skrbnike seznanite s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Rifampicin lahko zniža plazemske koncentracije morfina. Nadzorovati je treba analgetični učinek morfina in prilagoditi odmerke morfina med zdravljenjem z rifampicinom in po njem (glejte poglavje 4.5).

Metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko tudi zapoznele preobčutljivostne reakcije).

To zdravilo vsebuje 80 mg alkohola (etanola) v enem ml raztopine, kar ustreza 8 % m/v, in ga ne smemo dajati bolnikom, ki trpijo za alkoholizmom. Vsebnost alkohola je treba upoštevati pri otrocih in bolnikih z večjim tveganjem zaradi bolezni jeter.

To zdravilo vsebuje 100 mg tekoče glukoze v enem ml raztopine. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 300 mg saharoze v enem ml raztopine. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Opozorilo za bolnike s sladkorno boleznijo:
5 ml raztopine ustreza 0,17 krušnim enotam.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba pomirjeval, anestetikov, hipnotikov, sedativov, tricikličnih antidepresivov, fenotiazinov ali alkohola povečuje depresivni učinek morfina na osrednje živčevje, zlasti depresivni učinek na dihanje.

Sedativna zdravila kot so benzodiazepini in sorodna zdravila

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, povečuje tveganje za sedacijo, dihalno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem (CŽS). Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Zdravila z antiholinergičnim učinkom (npr. psihotropna zdravila, antihistaminiki, antiemetiki, zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni) lahko povečajo antiholinergične neželene učinke opioidov (npr. zaprtje, suha usta ali motnje mokrenja).

Mešani opioidni agonisti/antagonisti (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) zmanjšujejo analgetični učinek preko kompetitivne inhibicije receptorjev s tveganjem za pojav odtegnitvenega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Če se zaviralci monoaminoooksidaze uporabljajo v 14 dneh pred uvedbo morfina ali jih dajemo sočasno z morfinom, lahko pride do življenjsko ogrožajočih učinkov na centralni živčni sistem, dihanje ali krvni obtok (glejte poglavje 4.3).

Cimetidin zavira presnovo morfina. Klinični pomen te interakcije ni znan. Kljub temu je treba cimetidin uporabljati previdno vsaj na začetku zdravljenja, odmerke pa je treba postopno povečevati, da se zmanjša tveganje za neželene učinke na centralno živčevje.

Morfin lahko poveča učinek mišičnih relaksantov in antihipertenzivov.

Rifampicin v veliki meri inducira presnovo peroralno danega morfina. Morda bo potrebno povečati odmerek (glejte poglavje 4.4).

Klomipramin in amitriptilin povečujeta analgetični učinek morfina, kar lahko delno pripisemo povečani biološki razpoložljivosti. Odmerek bo morda treba prilagoditi.

Kombinaciji z alkoholom se je treba izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Morfina se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj so predklinične študije pokazale poškodbe na potomcih (glejte poglavje 4.3). Uporaba morfina med porodom ni priporočljiva zaradi tveganja za nastanek dihalne depresije pri novorojenčku.

Novorojenčki, katerih matere so med nosečnostjo prejemale opioidne analgetike, je treba nadzorovati zaradi znakov sindroma neonatalne odtegnitve (abstinence). Zdravljenje lahko vključuje opioidno in podporno nego.

Dojenje

Uporaba med dojenjem ni priporočljiva, saj se morfin izloča v materino mleko. Pri novorojenčkih lahko opazimo odtegnitvene simptome, če so matere izpostavljene kroničnemu zdravljenju. Pred zdravljenjem z zdravilom Oramorph je zato treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko morfin zmanjša plodnost (glejte poglavje 5.3).

Zaradi svojih mutagenih lastnosti je treba morfin dati plodnim moškim in ženskam v rodni dobi le, če so zagotovljeni učinkoviti kontracepcijski ukrepi.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Oramorph ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj lahko povzroči zaspanost in zmanjša budnost. To je pričakovati zlasti po začetku zdravljenja, povečanju odmerka in spremembi zdravil, pa tudi v kombinaciji z alkoholom in učinkovinami, ki zavirajo centralno živčevje.

Bolniki med jemanjem zdravila Oramorph ne smejo voziti ali upravljati strojev. Čas, po katerem lahko s temi dejavnostmi varno nadaljujejo, je zelo odvisen od bolnika in se mora o njem odločiti zdravnik.

4.8 Neželeni učinki

Pojavnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti	($\geq 1/10$)
pogosti	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
občasni	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
redki	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
zelo redki	($< 1/10.000$)
neznani	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem (MedDRA)	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Redki	Anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, astmatični napadi pri občutljivih bolnikih.
Bolezni endokrinega sistema	Redki	Drgetanje, hipotermija, zvišan intrakranialni tlak.
	Zelo redki	Sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH, s hiponatriemijo kot glavnim simptomom).
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	Spremembe razpoloženja, predvsem evforija, tudi disforija.
	Pogosti	Spremembe aktivnosti (predvsem sedacija, tudi povečana aktivnost ali vznemirjenost), nespečnost in spremembe kognitivnih in senzoričnih funkcij (npr. motnje razmišljanja,

		spremenjena zaskrbljenost/halucinacije, zmedenost).
	Zelo redki	Odvisnost (glejte poglavje 4.4), zmanjšan libido ali zmanjšana moč.
Bolezni živčevja	Pogosti	Omotica, glavobol.
	Občasni	Dezorientacija, vznemirjenost, sedacija, spremembe razpoloženja, somnolenca, občutek omotičnost.
	Zelo redki	Tremor, nehotene kontrakcije mišic, epileptični napadi.
	Neznani	Alodinija, hiperalgezija (glejte poglavje 4.4), hiperhidroza.
Očesne bolezni	Pogosti	Mioza.
	Redki	Zamegljen vid, diplopija in nistagmus.
Srčne bolezni	Občasni	Palpitacije, rdečica (obraz).
	Redki	Znižan krvni tlak, bradikardija, tahikardija, generalizirana astenija do sinkope in srčne insuficience.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	Dihalna depresija, bronhospazem.
	Zelo redki	Dispneja.
Bolezni prebavil	Pogosti	Navzea, bruhanje (posebej na začetku zdravljenja), zaprtje, anoreksija, dispepsija in spremembe okusa.
	Občasni	Suha usta, kolike.
	Redki	Povišane vrednosti pankreatičnih encimov, pankreatitis.
	Zelo redki	Ileus, bolečine v trebuhu.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	Spazem žolčevodov.
	Zelo redki	Zvišanje jetrnih encimov.
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Potenje, preobčutljivostne reakcije kot je urtikarija, pruritus.
	Zelo redki	Druge kožne reakcije kot so eksantem, periferni edem (reverzibilen po ukinitvi zdravljenja). Morfin sprošča histamin in lahko posledično povzroči urtikarijo, druge kožne reakcije in pruritus.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo redki	Mišični krči, rigidnost mišic.
Bolezni sečil	Občasni	Zastajanje seča, antidiuretični učinek, spazem sečevoda.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznani	Odtegnitveni (abstinenčni) sindrom.

Psihiatrične motnje

Morfin ima razne psihiatrične neželene učinke, ki se glede na resnost in naravo pri posameznih bolnikih razlikujejo (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja).

Očesne bolezni

Mioza je značilen spremljajoči simptom.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Poročali so o nekardiogenem pljučnem edemu pri bolnikih na intenzivni negi.

Bolezni prebavil

Morfin lahko dajemo skupaj z antiemetikom, da se izognemo slabosti in bruhanju. Zaprtje je mogoče zdraviti z odvajalom.

Odvisnost in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem fizične in/ali psihične odvisnosti ali tolerance. Abstinenčni sindrom lahko sprožimo, ko nenadoma prenehamo z uporabo opioidov ali dajemo antagonist opioidov ali pa je lahko včasih opažen med odmerki. Glede ravnanje glejte poglavje 4.4. Fiziološki odtegnitveni simptomi vključujejo: bolečine v telesu, tremor, sindrom nemirnih nog, diareja, trebušne kolike, navzea, gripi podobni simptomi, tahikardija in midriaza. Psihološki simptomi vključujejo disforično razpoloženje, tesnobo in razdražljivost. Pri odvisnosti je pogosto vključeno "hrepenenje po zdravlilu".

Dihalna depresija in hipotenzija z motnjami v krvnem obtoku in progresivno komo sta znaka prevelikega odmerjanja, čemur se lahko izognemo s pravilnim odmerjanjem. Pri dojenčkih se lahko pojavijo epileptični napadi.

Morfin, odvisno od odmerka, vodi v dihalno depresijo in sedacijo v različnem obsegu, od rahle utrujenosti do zaspanosti. Dihalna insuficienca lahko vodi v smrt.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Simptomi zastrupitve z morfinom in prevelikega odmerjanja so dihalna depresija, aspiracijska pljučnica, mioza (zenica velikosti bučike) in hipotenzija. V primeru izrazite hipoksije se zenice razširijo, dihanje je izrazito upočasnjeno (hitrost dihanja 2-4 na minuto), bolnik postane cianotičen. V resnejših primerih lahko pride do odpovedi krvnega obtoka in globoke kome.

Krvni tlak je na začetku normalen, vendar z napredovanjem zastrupitve hitro pada.

Vztrajno znižanje krvnega tlaka se lahko razvije v stanje šoka. Razvijejo se lahko tahikardija, bradikardija in rabdomioliza. Telesna temperatura pade. Skeletne mišice so mlahave; občasno pa se lahko pojavijo generalizirani epileptični napadi, še posebej pri otrocih. Smrt nastopi običajno zaradi odpovedi dihanja ali pa zaradi zapletov, kot je pljučni edem.

Zdravljenje:

Primaren ukrep je predvsem vzpostavitev odprtih dihalnih poti in uvedba umetne ventilacije.

V primeru izrazitega prevelikega odmerjanja priporočamo intravensko dajanje 0,4-0,8 mg naloksona. Po potrebi lahko dajanje ponovimo v 2-3 minutnih intervalih ali ga nadomestimo z infuzijo 2 mg v 500 ml fiziološke raztopine ali 5 % raztopine dekstroze (0,004 mg/ml). Hitrost infuzije je odvisna od odmerkov, ki so bili dani prej, in jo je treba prilagoditi reakciji bolnika. Ker učinek naloksona po relativno kratkem času (2-3 ure) izzveni, je treba bolnika skrbno nadzorovati, dokler se dihanje zanesljivo ne povrne v normalno stanje.

Enkratni odmerek naloksona je 0,01 mg na kg telesne teže pri otrocih.

Naloksona ne dajemo, če prevelik odmerek morfina ne povzroči pomembne klinične depresije dihanja ali krvnega obtoka. Nalokson je treba dajati zelo previdno pri osebah, za katere je znano ali sumimo, da so fizično odvisni od morfina. V teh primerih lahko nenadna ali popolna sprememba opioidnih učinkov izzove akutni odtegnitveni sindrom.

Nadaljnji podporni ukrepi (dajanje kisika, vazopresivnih zdravil, i.v. dodatek volumna) so odvisni od bolnikovega stanja.

Izpraznitev želodca je treba opraviti v prvih 2 urah po zaužitju morfina in samo pri odzivnih bolnikih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, opiat

Oznaka ATC: N02AA01

Morfin se veže na specifične receptorje, ki se nahajajo v centralnem živčnem sistemu (CŽS) in v raznih perifernih organih. Občutek bolečine in čustven odziv na bolečino se zmanjša preko interakcije z receptorji v centralnem živčnem sistemu.

Centralni učinki

Morfin ima od odmerka odvisno analgetično delovanje. Lahko deluje na psihomotorično vedenje in izzove, odvisno od odmerka, sedacijo ali vznemirjenje.

Morfin ima antitusični učinek, sedativni, pomirjevalni in antidiuretični učinek.

Morfin celo v terapevtskih odmerkih deluje depresivno na centra za dihanje in kašelj. Delovanje morfina na center za bruhanje (preko območja za kemoreceptorje) in na praznjenje želodca mu daje različne emetične lastnosti (lahko ima emetičen učinek, če ga dajemo v manjših odmerkih, in pri bolnikih, ki morfina niso prej nikoli jemali ali pa ima antiemetično delovanje pri večjih odmerkih in ob večkratnem jemanju).

Morfin povzroči miozo centralnoživčnega izvora, ki je lahko tudi simptom kronične zastrupitve.

Periferni učinki

Zaprte, kontrakcija žolčnih sfinktrov, povečan tonus mišic sečnega mehurja in sfinktra, zapoznelo praznjene želodca zaradi konstrikcije pilorusa, rdečica kože, urtikarija in pruritis zaradi sproščanja histamina in pri astmatičnih bolnikih bronhospazem, vpliv na os hipofiza-hipotalamus in posledično vpliva na hormonske učinke kortikosteroidov, spolnih hormonov, prolaktina in antidiuretičnega hormona. Zaradi teh hormonskih sprememb se lahko izrazijo klinični simptomi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Po peroralnem zaužitju se morfinijev sulfat hitro absorbira iz prebavnega trakta. Sistemska biološka uporabnost morfina je približno 25 %, zaradi obsežnega učinka prvega prehoda skozi jetra. Najvišje ravni v plazmi so dosežene približno 1 uro po dajanju raztopine morfina.

Porazdelitev in biotransformacija:

Morfin se porazdeli v tkiva. V ledvicah, pljučih, jetrih in vranici so visoke koncentracije, nižje koncentracije pa so v CŽS. Poročali so o volumnu distribucije od 1,0 do 4,7 l/kg.

Presnavlja se v črevesju in jetrih, kar vodi do tvorbe morfinskih glukuronidov, pri čemer je morfin-6-glukuronid verjetno farmakološko aktiven. Morfin prehaja placento in se izloči v materino mleko.

Predvideva se kopičenje pri otroku.

Izločanje:

Izločanje poteka predvsem preko ledvic v obliki konjugatov s prevladujočim razpolovnim časom izločanja 2 uri. To ustreza očistku 21-27 ml/min/kg. Pri starejših bolnikih s spremenjeno sposobnostjo

izločanja se pojavijo višje koncentracije morfina v plazmi. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic lahko imajo višje koncentracije glukuronida v plazmi. Jetrna insuficienca lahko zmanjša presnovo morfina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutno toksičnost so preučevali pri več vrstah po p.o., i.v., i.p., s.c. in intraventrikularnem dajanju. Vrednost LD₅₀ je približno 500 mg/kg. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih niso pokazale toksičnih reakcij kliničnega pomena. Po prekinitvi kronične uporabe so se pojavili odtegnitveni simptomi, ki jih lahko opredelimo kot avtonomne, somatomotorične in vedenjsko specifične reakcije.

Predklinične študije so pokazale, da morfinijev sulfat povzroča kromosomske poškodbe somatskih celic in zarodnih celic pri živalih. Pri samcih podgan so poročali o zmanjšani plodnosti in kromosomskih okvarah v gametah. Pri ljudeh je mogoče pričakovati genotoksični potencial. Študije karcinogenosti morfina niso bile izvedene. Nekaj raziskav pa je pokazalo, da morfin lahko spodbuja rast tumorja.

V predkliničnih študijah je morfin pokazal teratogeni potencial in med organogenezo povzročil okvare centralnega živčnega sistema. Podatki pri ljudeh ne podpirajo malformacij ali fetotoksičnosti zaradi morfina.

Ni mogoče sprejeti končne ugotovitve o ustreznosti podatkov, ki kažejo na od morfina odvisno supresijo različnih imunoloških parametrov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
saharoza
tekoča glukoza
96-odstotni etanol (kar ustreza 10 vol. % etanola)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo Oramorph 2 mg/ml peroralna raztopina morate porabiti v 3 mesecih po prvem odprtju stekleničke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenica iz rjavega stekla (tip III) z 100 ml peroralne raztopine, zaprta z za otroke varno polipropilensko navojno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo. Priložena je polipropilenska merica s končnim volumnom 15 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02711/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 4. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 3. 2020