

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MORFIN Alkaloid-Int 20 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (1 ampula) vsebuje 20 mg morfinijevega klorida trihidrata, kar znaša 15,2 mg morfina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,0183 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do bledo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Lajšanje hudih akutnih ali kroničnih bolečin,
- dodatno zdravljenje akutnega miokardnega infarkta,
- dodatno zdravljenje akutnega pljučnega edema zaradi popuščanja levega prekata,
- priprava na anestezijo,
- trdovraten kašelj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Lajšanje hudih akutnih ali kroničnih bolečin

Odmerjanje je individualno in prilagojeno jakosti bolečine, bolnikovemu splošnemu zdravstvenemu stanju in njegovi telesni masi. Podaljšano zdravljenje utegne zahtevati povečanje odmerka. Pri kroničnih bolečinah zdravljenje začnemo z najmanjšim učinkovitim odmerkom.

Običajni odmerek je 10 mg/70 kg telesne mase (od 5 do 20 mg), ki ga bolnik dobi intramuskularno ali subkutano na vsake štiri do šest ur, odvisno od potreb. Subkutano injiciranje ni primerno za bolnike z otekljami. Subkutana uporaba lahko povzroči lokalno draženje tkiv, bolečine in zatrdline. Intramuskularna uporaba zdravila je priporočena, kadar je treba njegovo odmerjanje ponavljati.

Za hitrejši začetek delovanja zdravila se morfin lahko uporablja tudi intravensko. Običajni intravenski odmerek znaša od 2,5 do 15 mg morfinijevega klorida trihidrata, raztopljenega v 4 do 5 ml vode za injiciranje, ki se ga vbrizgava počasi (približno štiri do pet minut) na vsake štiri do šest ur, odvisno od potreb.

Če se opioidni analgetiki - tudi morfin - intravensko prehitro injicirajo, se zveča pogostnost neželenih učinkov. Intravenska uporaba morfina je primerna samo, kadar so na voljo takojšnja uporaba opioidnega antagonistata ter aparature za oživljanje in zagotavljanje ali nadzorovanje dihanja. Bolniki, ki dobivajo morfin parenteralno, še posebej intravensko, morajo medtem ležati.

Bolniki s hudimi kroničnimi bolečinami morfin lahko dobivajo tudi subkutano ali v intravenski infuziji. Kontinuirano infundiranje je pri odraslih priporočeno začeti z odmerkom od 0,8 do 10 mg/uro, nato pa odmerek določiti na podlagi bolnikovih individualnih potreb in učinka. Pred začetkom kontinuiranega infundiranja morfina lahko za začetno lajšanje bolečin bolniki dobijo počasen intravenski obremenitveni odmerek 15 mg ali več.

Dodatno zdravljenje akutnega miokardnega infarkta

Priporočeni začetni odmerek morfina je od 1 do 3 mg v počasni intravenski injekciji, ki ga bolniki po potrebi dobivajo na vsakih 5 minut.

Dodatno zdravljenje akutnega pljučnega edema zaradi popuščanja levega prekata

Priporočeni začetni odmerek morfina je od 0,1 do 0,15 mg/kg telesne mase v počasni, štiri- do petminutni intravenski injekciji.

Priprava na anestezijo

Priporočeni odmerek je 10 mg/70 kg telesne mase (od 5 do 20 mg), ki ga bolniki dobijo intramuskularno ali subkutano 45 do 60 minut pred anestezijo.

Trdovraten kašelj

Začetni odmerek morfina, to je 5 mg, dobivajo bolniki intramuskularno ali subkutano na vsake štiri do šest ur (odvisno od potreb).

Prekinitiv zdravljenja

Ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov se lahko sproži odtegnitveni sindrom. Zato je treba pred prekinitvijo odmerek zniževati postopoma.

Bolniki z okvaro ledvic

Priporočeno je, da bolniki z zmerno okvaro ledvic (glomerulna filtracija je od 10 do 50 ml/min [0,17–0,83 ml/s]) prejema v običajnih časovnih presledkih 75 odstotkov normalnega odmerka, bolniki s hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 10 ml/min [0,17 ml/s]) pa prav tako v običajnih časovnih presledkih 50 odstotkov normalnega odmerka.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba odmerek zdravila prilagoditi in/ali podaljšati časovne presledke med odmerki.

Starejši bolniki

Bolnikom, starejšim od 65 let, je priporočeno dajati morfin zelo previdno in v majhnih odmerkih ter v večjih časovnih presledkih kot ponavadi.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 1 leta, se je uporabi morfina treba izogibati. Pri otrocih, starih manj kot dve leti, se neželeni učinki opioidnih analgetikov, tudi morfina, pojavijo pogosteje (posebej depresivno delovanje na dihala), ker je plazemski očistek morfina lahko manjši kot pri starejših otrocih, verjetno zaradi zmanjšane presnove morfina in tudi zaradi še nezrele ledvične funkcije. Pri otrocih, ki dobivajo opioidne analgetike, se še zlasti rada pojavi paradokсна ekscitacija.

Za lajšanje bolečin dobivajo otroci subkutano na vsake štiri do šest ur (odvisno od potreb) po 0,1 do 0,2 mg morfina/kg telesne mase. Največji odmerek je 15 mg. Kadar je treba zagotoviti hitrejši začetek delovanja morfina, se odmerek od 0,05 do 0,1 mg/kg telesne mase injicira intravensko in zelo počasi na vsake štiri do šest ur (odvisno od potreb). Največji odmerek je 15 mg.

Za kontinuirano intravensko ali subkutano infundiranje se lahko uporablja tudi od 0,04 do 0,06 mg morfina/kg telesne mase/h.

Priporočeni odmerek morfina za pripravo na anestezijo je od 0,05 do 0,1 mg/kg telesne mase, ki ga bolniki dobijo subkutano 45 do 60 minut pred anestezijo (največji odmerek je 10 mg).

Način uporabe

za parenteralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na morfin, druge fenantrenske opioide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda depresija dihanja,
- bronhialna astma,
- sveže, hude poškodbe glave (če bolnik ni umetno ventiliran),
- med napadom oziroma pri nekontrolirani epilepsiji,
- huda jetrna odpoved z encefalopatijo,
- akutni abdomen ali sum nanj,
- paralitični ileus ali sum nanj,
- akutna zastrupitev z alkoholom ali z zaviralci osrednjega živčevja,
- sočasna uporaba z opioidnimi agonisti/antagonisti (pentazocin, nalbufin, prenorfin) ali z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) in najmanj 14 dni po zadnjem odmerku zaviralca MAO.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Motnje dihanja

Morfin je treba dajati zelo previdno bolnikom z bistveno zmanjšano dihalno rezervo, dihalno depresijo v anamnezi ter bolnikom s hipoksijo ali hiperkapnijo (kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučno srce, cianoza, anoksija, depresija dihanja, pljučni emfizem, kifoskolioza). Pri takih bolnikih lahko celo običajni terapevtski odmerki zmanjšajo dihalni stimulus, hkrati pa zvečajo upor v dihalnih poteh (do pojava apneje).

Poškodbe glave in zvišan intrakranialni tlak

Pri bolnikih z zvišanim intrakranialnim tlakom se lahko bistveno zvečata morfinov zaviralni učinek na dihanje in njegova sposobnost zvišanja tlaka cerebrospinalne tekočine. Morfin lahko (tako kot drugi opioidi) prikrije klinični potek pri bolnikih s poškodbami glave. Kadar se predvideva, da ima bolnik poškodbe glave, je treba morfin dajati zelo previdno in samo, kadar se oceni, da je to res nujno potrebno.

Hipotenzivno delovanje

Pri bolnikih, pri katerih je bilo že prej težko vzdrževati ustaljeno vrednost krvnega tlaka, se lahko zaradi uporabe morfina pojavi huda hipotenzija. Posebna previdnost je potrebna tudi pri subkutanem ali intramuskularnem injiciranju katerega koli opioida na podhlajenih delih pri bolnikih s hipotenzijo ali v šoku, kajti slaba prekrvavitev lahko ovira popolno absorpcijo. Pri ponavljajočem se vbrizgavanju se lahko naenkrat absorbira čezmerna količina, če se ponovno vzpostavi normalen obtok.

Abdominalne bolezni

Pri bolnikih z akutno abdominalno boleznijo lahko morfin, tako kot drugi opioidi, oteži diagnosticiranje ali prikrije klinični potek. Morfin lahko spremeni motiliteto prebavil. Posebej previdno ga je treba dajati bolnikom, ki so bili pred nedavnim operirani na prebavilih.

Morfin lahko povzroči spazem Oddijevega sfinktra. Posebej previdno ga je treba dajati ljudem z boleznimi žolčnih izvodil ali vnetjem trebušne slinavke in tistim, ki so bili pred nedavnim operirani na žolčnih izvodilih.

Morfin je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom z obstruktivno ali vnetno boleznijo črevesja.

Morfin lahko povzroči slabost in bruhanje, zato ga pri večjih odmerkih dajemo sočasno z antiemetiki.

Akutni sindrom bolečine v prsih pri bolnikih s srpastocelično boleznijo

Zaradi morebitne povezave med akutnim sindromom bolečine v prsih in uporabo morfina pri bolnikih s srpastocelično boleznijo, ki se zdravijo z morfinom med vazookluzivno krizo, je potrebno skrbno spremljanje simptomov akutnega sindroma bolečine v prsih.

Insuficienca nadledvične žleze

Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvične žleze, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi insuficience nadledvične žleze lahko vključujejo npr. navzejo, bruhanje, pomanjkanje apetita, utrujenost, oslabelost, omotico ali nizek krvni tlak.

Znižane vrednosti spolnih hormonov in zvišane vrednosti prolaktina

Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z znižanimi vrednostmi spolnih hormonov in zvišanimi vrednostmi prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Hiperalgizija

Zlasti pri velikih odmerkih se lahko pojavi hiperalgizija, ki se ne odziva na nadaljnje povečevanje odmerka morfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka morfina ali zamenjava opioidnega zdravila.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil

Sočasna uporaba zdravila MORFIN Alkaloid-Int in sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, koma in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s temi pomirjevali namenjeno za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. V primeru odločitve za sočasno predpisovanje zdravila MORFIN Alkaloid-Int in pomirjeval je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce seznaniti s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Peroralno antiagregacijsko zdravljenje z zaviralci P2Y12

Prvi dan sočasne uporabe zaviralcev P2Y12 in morfina je bila opažena zmanjšana učinkovitost zdravljenja z zaviralci P2Y12 (glejte poglavje 4.5).

Posebej rizični bolniki

Nekaterim bolnikom je treba morfin dajati posebej previdno in jim zmanjšati začetni odmerek. Mednje spadajo: zelo mladi bolniki, bolniki, starejši od 65 let, čustveno nestabilni ali izčrpani bolniki, bolniki s srčnimi aritmijami, ledvično ali jetrno insuficienco, hipotiroidizmom, Addisonovo boleznijo, feokromocitomom, hipertrofijo prostate, zoženo sečnico ali če so bili pred kratkim operirani na sečilih, bolniki z miastenijo gravis, konvulzijami v anamnezi.

Rifampicin

Rifampicin lahko zniža koncentracijo morfina v plazmi. Med zdravljenjem in po zdravljenju z rifampicinom je treba spremljati analgetični učinek morfina in odmerek morfina prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

Zloraba, odvisnost in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Morfin ima podoben potencial za zlorabo kot drugi močni opioidni agonisti in ga je treba pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog uporabljati zelo previdno. Pri veliki večini bolnikov, ki prejemajo opioide v zdravstvene namene, se odvisnost ali kompulzivna uporaba zdravila ne razvije. Nagnjenost k zlorabi zdravila je odvisna predvsem od človekovih osebnostnih lastnosti. Pri bolnikih, ki so že kdaj zlorabili zdravilo ali so postali od njega odvisni, je treba morfin uporabljati pod stalnim nadzorom.

Uporaba opioidnih analgetikov, kot je morfin, je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Tveganje se povečuje s trajanjem uporabe zdravila in z večjimi odmerki.

Simptomi se lahko zmanjšajo s prilagoditvijo odmerka ali farmacevtske oblike ter postopno odtegnitvijo morfina. Za posamezne simptome glejte poglavje 4.8.

Kako hud bo odtegnitveni sindrom je odvisno od stopnje telesne odvisnosti in od tega, kako hitro je bil morfin bolniku odtegnjen. Če ga je povzročila uporaba opioidnega antagonista, se njegovi simptomi pojavijo v nekaj minutah in so najizrazitejši v 30 minutah. Odtegnitveni znaki se začnejo pojavljati pri bolnikih, odvisnih od morfina, tik pred naslednjim odmerkom morfina. Najhujši so od 36 do 72 ur po zadnjem odmerku, nato pa postajajo v naslednjih sedmih do desetih dnevih manj izraziti. Mednje spadajo: zehanje, znojenje, solzenje, rinoreja, nemirno spanje, razširjene zenice, kurja polt, razdražljivost, tremor, slabost, bruhanje in driska. Zdravljenje odtegnitvenega sindroma je predvsem simptomatsko. Zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov ter vzdrževati ustrezno tekočinsko in elektrolitsko ravnotežje.

Zdravilo MORFIN Alkaloid-Int 20 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje pomožno snov tetranatrijev edetat tetrahidrat.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci MAO

Zaviralci MAO zvečajo učinke opioidnih zdravil, in sicer tako, da povzročajo anksioznost, zmedenost in bistveno depresijo dihanja ali komo. Uporaba morfina ni primerna za bolnike, ki dobivajo zaviralce MAO, ali se je zdravljenje z njimi končalo pred manj kot 14 dnevi. Če je bolnikom, ki dobivajo zaviralce MAO, priporočeno dati opioidni agonist, je treba opraviti test občutljivosti z majhnim, nekajurnim zvečevanjem količine morfina in jih pri tem skrbno spremljati.

Zaviralci osrednjega živčevja

Morfin, čigar odmerek je treba zmanjšati, se daje izjemno previdno bolnikom, ki sočasno dobivajo še druge zaviralce osrednjega živčevja, npr.: anestetike, hipnotike, triciklične antidepresive, SSRI antidepresive (fluoksetin, paroksetin, citalopram, sertralin), antipsihotike (fenotiazini), sedative (barbiturati), karbamazepin, antihistaminike, alkohol in druge opioidne agoniste. Ti lahko namreč zvečajo morfinov zaviralni učinek.

Pomirjevala, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba opioidov in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega učinka na depresijo CŽS povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Mešani agonist/antagonist opioidnih analgetikov

Bolniki, ki so dobivali ali dobivajo čisti opioidni analgetik, ne smejo prejemati mešanega agonista/antagonista opioidnih analgetikov. Mešani agonist/antagonist opioidnih analgetikov lahko namreč zmanjša analgetični učinek in/ali povzroči pojav odtegnitvenih simptomov.

Naltrekson (nalokson)

Pri bolnikih, ki so fizično odvisni od opioidnih zdravil, lahko uporaba naltreksona (naloksona) povzroči odtegnitvene simptome, ki se pojavijo v petih minutah po njegovi uporabi, vztrajajo do 48 ur in jih je težko nevtralizirati.

Antiholinergiki ali druga zdravila z antiholinergičnim delovanjem

Zaradi sočasne uporabe opioidnih analgetikov se lahko zveča nevarnost pojava hudega zaprtja, ki lahko povzroči paralitični ileus in/ali zastajanje seča.

Antidiaroiiki

Zaradi sočasne uporabe opioidnih analgetikov se lahko zveča nevarnost pojava hudega zaprtja in depresije osrednjega živčevja.

Antihipertenzivi, ganglijski blokatorji ali zdravila, ki povzročajo hipotenzijo

Med sočasno uporabo opioidnih analgetikov se lahko hipotenzijski učinek teh zdravil zveča, zaradi tega pa se zveča nevarnost pojava ortostatske hipotenzije.

Morfín lahko zmanjša učinkovitost diuretikov pri bolnikih s kongestivno srčno insuficienco, in sicer tako, da sproži sproščanje antidiuretičnega hormona.

Anestetiki dodatno zmanjšajo krvni tlak.

Mišični relaksanti

Morfín lahko zveča nevro-muskularno blokado mišičnih relaksantov in povzroči zvišanje stopnje depresije dihanja.

Antikoagulanti

Morfín lahko zveča antikoagulacijsko dejavnost kumarina in drugih antikoagulantov (podaljšan protrombinski čas).

Zaviralci receptorja P2Y12

Zakasnela ali zmanjšana izpostavljenost peroralnemu antiagregacijskemu zdravljenju z zaviralci receptorja P2Y12 je bila opažena pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki se zdravijo z morfinom. To medsebojno delovanje je lahko povezano z zmanjšano gastrointestinalno gibljivostjo in velja za druge opioide. Klinična pomembnost ni znana, toda podatki kažejo potencial za zmanjšano učinkovitost zaviralcev P2Y12 pri bolnikih, ki sočasno jemljejo morfin in zaviralce P2Y12 (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih dajanja morfina ni mogoče odložiti in pri katerih je hitro aktiviranje receptorja P2Y12 ključnega pomena, bo morda treba razmisliti o uporabi parenteralnega zaviralca P2Y12.

Protivirusna zdravila

Morfín lahko kompetitivno zavira jetrno glukuronidacijo in zmanjša očistek antiretrovirusnih sredstev. Njihovi hkratni uporabi se je treba izogibati, saj se lahko zveča toksičnost enega od zdravil ali obeh.

Cimetidin, ranitidin

Med sočasno uporabo cimetidina ali ranitidina in morfina se lahko zveča morfinova toksičnost, npr. depresija osrednjega živčevja ali dihanja, kar je posledica inhibicije njegove presnove.

Rifampicin, fenitoin, digoksin

Zaradi sočasne uporabe se lahko zmanjša morfinovo delovanje in zmanjša analgetični učinek.

Metoklopramid

Opioidni analgetiki lahko antagonizirajo metoklopramidovo delovanje na motiliteto prebavil.

Trovafloksacin, ciprofloksacin

Med sočasno uporabo morfina se lahko zmanjša učinkovitost trovafloksacina ali ciprofloksacina.

Diagnostične/laboratorijske interakcije

Raziskave o praznjenju želodca:

Opioidni analgetiki, tudi morfín, lahko upočasnijo praznjenje želodca in tako izničijo rezultate testa.

Hepatobiliarna scintigrafija z uporabo tehnecijevega [^{99m}Tc] dizofenina:

Morfín lahko povzroči zožitev Oddijevega sfinktra in zviša tlak v žolčnih izvodilih, zaradi česar je ovirano izločanje tehnecijevega [^{99m}Tc] dizofenina v tanko črevo. Posledica tega je upočasnjen prikaz, kar oponaša obstrukcijo žolčnih izvodil.

Tlak cerebrospinalne tekočine:

Tlak cerebrospinalne tekočine, merjen med zdravljenjem z morfinom, se lahko zviša. To je posledica zastajanja ogljikovega dioksida zaradi depresije dihanja.

Plazemska amilaza ali raven lipaze:

Plazemska vrednost amilaze ali lipaze se lahko med uporabo morfina zveča. Ta namreč povzroča kontrakcije Oddijevega sfinktra in zvišanje tlaka v žolčnih izvodilih. Diagnostična vrednost določitve ravni teh encimov ni zanesljiva 24 ur po uporabi zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kategorija nosečnosti: C (po FDA)

Teratogeno delovanje

Ustreznih in dobro kontroliranih raziskav pri nosečnicah, ki bi omogočili oceno teratogenosti, ni. Morfin se sme med nosečnostjo uporabljati samo, kadar je pričakovana korist njegove uporabe za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

Neteratogeno delovanje

Pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo redno prejemale morfin, se je pojavila telesna odvisnost. Novorojenčke, katerih matere so med nosečnostjo prejemale opioidne analgetike, je treba spremljati glede znakov neonatalnega odtegnitvenega (abstinenčnega) sindroma. Odtegnitveni znaki so konvulzije, razdražljivost, čezmerno jokanje, tremor, hiperrefleksija, zvišana telesna temperatura, bruhanje, driska, kihanje in zehanje. Zdravljenje lahko vključuje opioidno zdravilo in podporno oskrbo.

Popadki in porod

Opioidne snovi prehajajo skozi placento. Možnost depresije dihanja pri novorojenčku je tem večja, čim bližji je porod in čim večji je bil odmerek. Kadar je pričakovati, da se bo rodil nedonošenček, se je treba uporabiti opioidnih snovi med popadki izogibati. Če pa je porodnica med popadki vseeno dobivala opioidne učinkovine, je treba novorojenčka skrbno opazovati in ugotavljati morebiten pojav depresije dihanja in hipotonije. Po potrebi ga je treba oživljati. Vpliv morfina na poznejšo rast in razvoj ter funkcionalno dozorevanje ni znan. Znani so primeri, ko so bili zaradi uporabe terapevtskih odmerkov morfina popadki nekoliko daljši.

Dojenje

Kadar morfin dobivajo matere, ki dojijo, je potrebna posebna previdnost. V njihovem mleku so odkrili majhne količine morfina. Odtegnitveni znaki se lahko pojavijo tudi pri dojenih otrocih, katerih matere so prenehale dobivati morfin. Izogibamo se uporabi morfina med dojenjem. Kadar pa je njegova uporaba neizogibna, mati ne sme dojiti vsaj 3 ure po zadnji injekciji.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo zelo vpliva na duševne in telesne sposobnosti. Med zdravljenjem z morfinom sta vožnja in upravljanje strojev prepovedana.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z morfinom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih s pogostnostjo neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem | Neželeni učinki |
|--|---|
| Bolezni imunskega sistema | - anafilaktoidne reakcije. |
| Bolezni endokrinega sistema | - hiponatriemija zaradi neustreznega izločanja ADH, - zmanjšano izločanje ACTH, LH in TRH, - povečano izločanje prolaktina in STH. |
| Psihiatrične motnje | - zaspanost, - nespečnost, - nočne more, - sedacija, - evforija, - disforija, - zmedenost, - vznemirjenost, - amnezija, - blodnje, - psihotične reakcije, - toleranca, duševna in telesna odvisnost. |
| Bolezni živčevja | - glavobol, - tremor, - ataksija, - krči, - mioklonus, - hipestezija, - parestezija, - alodinija, hiperalgezija (glejte poglavje 4.4), - spremenjena toplotna regulacija, - hiperhidroza. |
| Očesne bolezni | - zožene zenice, - zamegljen vid, - diplopija. |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | - nistagmus, - vrtočlavičica. |
| Srčne bolezni | - omotica, - sinkopa, - bradikardija, - tahikardija, - palpitacije, - periferni edem, - depresija cirkulacije, - šok, - srčni zastoj. |
| Žilne bolezni | - hipotenzija, - ortostatska hipotenzija. |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega | - kolcanje, |

| | |
|--|--|
| prostora | <ul style="list-style-type: none"> - rinitis, - atelektaza, - hipoksija, - bronhospazem, - dispneja, - sprememba glasu, - zmanjšan refleks za kašelj, - pljučni edem (kadar so odmerki morfina veliki), - depresija dihanja, - zastoj dihanja. |
| Bolezni prebavil | <ul style="list-style-type: none"> - suha usta, - neješčnost, - navzeja, - bruhanje, - zaprtje, - upočasnjeno praznjenje želodca, - gastroezofagealni refluks, - zmanjšana kislost želodčnega soka, - zvečanje motilitete debelega črevesja pri bolnikih s kroničnim ulceroznim kolitisom, - povečan tonus sfinktrov v prebavilih (vključno z Oddijevim sfinktrom in analnim sfinktrom), - paralitični ileus ali toksična dilatacija pri bolnikih z akutnim ulceroznim kolitisom. |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | <ul style="list-style-type: none"> - jetrna okvara, - zmanjšano izločanje žolča in pankreatičnega soka, - spazem in povečan tlak v žolčnih poteh. |
| Bolezni kože in podkožja | <ul style="list-style-type: none"> - izpuščaji, - srbečica, - rdečica kože in obraza, - koprivnica. |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | <ul style="list-style-type: none"> - mišična šibkost, - rigidnost, posebej dihalnih mišic (kadar so odmerki morfina veliki). |
| Bolezni sečil | <ul style="list-style-type: none"> - oligurija, - zastajanje seča. |
| Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju | <ul style="list-style-type: none"> - podaljšanje poroda. |
| Motnje reprodukcije in dojk | <ul style="list-style-type: none"> - amenoreja, - zmanjšanje spolne sle, - ginekomastija. |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | <ul style="list-style-type: none"> - razdraženost lokalnega tkiva, - bolečine, - zatrdline po ponavljajočem se subkutanem injiciranju, |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - med intravensko uporabo se lahko v redkih primerih pojavi anafilaktoidna reakcija, - odtegnitveni (abstinenčni) sindrom, katerega znaki so: zehanje, znojenje, solzenje, rinoreja, nemirno spanje, hiter srčni utrip, razširjene zenice, razdražljivost, tremor, slabost, bruhanje, driska, trebušni krči in splošna slabost. |
|--|--|

Odvisnost od zdravila in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Abstinenčni sindrom se lahko sproži ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov ali ob dajanju opioidnih antagonistov, včasih pa do njega pride tudi med odmerki. Za njegovo obravnavo glejte poglavje 4.4.

Fiziološki odtegnitveni simptomi vključujejo: bolečine v telesu, tremor, sindrom nemirnih nog, diarejo, abdominalno koliko, navzejo, gripi podobne simptome, tahikardijo in midriazo. Psihološki simptomi vključujejo disforijo, anksioznost in razdražljivost. Pri odvisnosti od zdravila se pogosto pojavi »hlepenje po zdravilu«.

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 na:

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

Pojavne oblike

Za predoziranje morfina so značilni: depresija dihanja, zaspanost, ki se lahko stopnjuje v stupor ali komo, zožene zenice, slabotnost skeletnih mišic, hladna in vlažna koža, včasih bradikardija, hipotenzija in aspiracijska pljučnica. Pri predoziranju so zenice zaradi hude hipoksije zelo razširjene (pogosteje kot zožene). Posledice hudega predoziranja, še posebej po intravenski uporabi morfina, so apneja, dihalna odpoved, zaradi katere lahko pride do smrti, kolaps krvnega obtoka, srčni zastoj in smrt.

Zdravljenje

Najprej je treba doseči zadostno izmenjavo plinov v pljučih, in sicer tako, da se zagotovita prehodnost dihalnih poti in podpora dihanju.

Nalokson, opioidni antagonist, je specifičen protistrup, ki se uporablja v primeru depresije dihanja, zlasti intravensko in sočasno z drugimi ukrepi za ponovno vzpostavitev dihanja. Priporočeni odmerek naloksona za odrasle je od 0,4 do 2 mg, ki se jim ga injicira intravensko, nato pa, če se sposobnost dihanja ne izboljša, ponovno vbrižgava v dve- do triminutnih časovnih presledkih, do največjega odmerka 10 mg. Če se ga infundira intravensko, je treba 2 mg naloksona raztopiti v 500 ml raztopine za intravensko infundiranje, hitrost pa prilagoditi bolnikovemu odzivu.

Običajni začetni odmerek naloksona za otroke je 0,01 mg/kg telesne mase, ki ga dobivajo intravensko. Če terapevtskega odziva ni, lahko dobijo še dodatne odmerke po 0,01 mg/kg telesne mase.

Kadar naloksona ni možno uporabiti intravensko, se ga lahko v več razdeljenih odmerkih vbrizga tudi intramuskularno ali subkutano. V tem primeru začne delovati počasneje.

Glede na to, da traja delovanje naloksona krajši čas kot delovanje morfina, je treba bolnika skrbno opazovati, dokler se zanesljivo ne vzpostavi spontano dihanje. Kisik, intravenske tekočine in vazokonstriktorje se uporablja, kot je indicirano; to velja tudi za druge podpirne ukrepe.

Pri bolnikih, ki so odvisni od opioidov, povzroči uporaba opioidnih antagonistov pojav odtegnitvenega sindroma. Kadar je treba pri takih bolnikih zdraviti hudo depresijo dihanja, se mora antagonist začeti dajati zelo previdno, njegov odmerek, ki je manjši od običajnega, pa določiti s titriranjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi, opiat; oznaka ATC: N02AA01

Morfín (tako kot drugi opioidni analgetiki) deluje predvsem na osrednje živčevje. Učinkuje predvsem analgetično in sedativno. Analgetični učinek je posledica delovanja na osrednje živčevje, čeprav mesta njegovega delovanja niso natančno določena in so mehanizmi delovanja precej zapleteni. Morfín deluje kot pravi agonist, in sicer predvsem na receptorje μ , ki so po vsem osrednjem živčevju, še posebej v limbičnem sistemu, talamusu, striatumu, hipotalamusu in srednjih možganih ter v dorzalnem rogu hrbtenjače.

Vpliva tudi na razpoloženje. Največkrat se pojavijo evforija in disforija, zaspanost in zamračenost. Morfín deluje zaviralno na različne centre za dihanje, refleks za kašelj in oži zenice. Zaradi spodbujanja kemoreceptorskih sprožilnih con povzroča slabost in bruhanje, deluje pa tudi zaviralno na center za bruhanje, zato bolniki, ki dobivajo več odmerkov morfina zapored, le redko bruhamo. Slabost in bruhanje sta bistveno pogostejša pri ambulantno zdravljenih, kot pri hospitaliziranih bolnikih.

Morfín ima ugodne hemodinamske učinke: zveča koronarni krvni obtok, zmanjša indeks dela levega prekata in porabo kisika. Učinkovito lajša hude do zmerno hude bolečine pri akutnem miokardnem infarktu in velja za opioid izbire. Primeren je tudi za zdravljenje akutnega pljučnega edema, in sicer zaradi zvečevanja venske kapacitativnosti, zmanjšanja venskega dotoka in povzročanja blage arterijske vazodilatacije.

Morfín zvečuje tonus in zmanjšuje motilitetne kontrakcije gladkega mišičja prebavil. Posledica daljšega prehoda skozi prebavila je zaprtje. Zviša lahko tlak v žolčnih izvodilih, zato so lahko pri nekaterih bolnikih z žolčnimi kolikami bolečine hujše in ne blažje.

Morfín navadno zveča tudi tonus gladkega mišičja sečil. Povzroča sproščanje antidiuretičnega hormona (ADH), zaradi česar se zmanjša izločanje seča.

Povzroča periferno vazodilatacijo, ki lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo ali sinkopo. Morfín lahko sproži tudi sproščanje histamina in sodeluje pri pojavu hipotenzije, ki jo povzročajo opioidi. Pojavne oblike sproščanja histamina in/ali periferne vazodilatacije so srbečica, rdečina in znojenje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Morfín se po intramuskularnem in subkutanem injiciranju dobro absorbira. Analgetični učinek se pojavi v 10 do 30 minutah po subkutanem ali intramuskularnem injiciranju. Po subkutanem injiciranju je učinek največji čez 50 do 90 minut, po intramuskularnem čez 30 do 60 minut, po intravenskem pa čez 20 minut. Analgetični učinek traja ponavadi štiri do pet ur.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se reverzibilno veže približno 35 odstotkov morfina. Čeprav deluje predvsem v osrednjem živčevju, ga preide skozi krvno-možgansko pregrado le majhna količina. Razporeditveni volumen morfina znaša približno od 1 do 4,7 l/kg. Prehaja skozi placento in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Morfin se presnovi s pomočjo jetrnih mikrosomov z N-demetilacijo, N-dealkilacijo, O-dealkilacijo, konjugacijo in hidrolizo. Večina očistka nastane z jetrno glukuronidacijo, npr. morfin-3-glukuronid (50 odstotkov) in morfin-6-glukuronid (od 5 do 15 odstotkov). Morfin-3-glukuronid nima pomembnega analgetičnega učinka, morfin-6-glukuronid pa deluje pri ljudeh kot opioidni agonist in ima analgetični učinek. Drugi presnovki so kodein, normorfin, morfin eter sulfat.

Izločanje

V nespremenjeni obliki se s sečem izloči od 2 do 12 odstotkov morfina. Večina odmerka se izloči v seč v obliki morfin-3-glukuronida ali morfin-6-glukuronida. 24 ur po zadnjem odmerku morfina se s sečem izloči 90 odstotkov morfina. Nekaj se ga v konjugirani obliki izloči v žolč, nato pa se po enterohepatičnem obtoku čez več dni po zadnjem odmerku izloči v seč. Z blatom se izloči okoli sedem do deset odstotkov morfina. Razpolovna doba izločanja parenteralno danega morfina je od 1,5 do 4,5 ure. Daljša je pri bolnikih s slabšo presnovo in jetrno ali ledvično okvaro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po enkratnem odmerku

| Žival: | Pot uporabe: | LD ₅₀ (mg/kg telesne mase): |
|---------|-------------------|--|
| podgana | oralna | 335 |
| podgana | intraperitonealna | 160 |
| podgana | podkožna | 109 |
| podgana | intravenozna | 140 |
| miš | intraperitonealna | 140 |
| miš | podkožna | 220 |
| miš | intravenozna | 135 |
| miš | intracerebralna | 6,9 |

Pri kronični uporabi morfina pri podganah so bile opažene histopatološke in biokemične spremembe v jetrih in ledvicah. Svetlobna mikroskopija je prikazala zmerno centrolobularno kongestijo, fokalno in perivensko nekrozo.

Pri glodalcih je morfin indirektno povzročil genetsko okvaro limfocitov.

Mutagenost in karcinogenost morfina so prikazale številne *in vitro* in *in vivo* raziskave.

V raziskavah na miših, podganah, hrčkih in ovcah je morfin pokazal negativen učinek na reproduktivno funkcijo in pri uporabi med nosečnostjo povzročil zmanjšano rodno, povečano število mrtvorojenih, povečano umrljivost mladičev, zaostajanje v rasti in tudi številne abnormalnosti skeletnih in mehkih tkiv.

Pri samcih je morfin povzročil popolno odsotnost spermatogeneze in drastično zmanjšanje testikularne steroidogeneze.

Pri samcih podgan so poročali o zmanjšani plodnosti in kromosomskih poškodbah v gametah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tetranatrijev edetat tetrahidrat

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Morfin je kemično ali fizikalno inkompatibilen z vrsto drugih zdravil, ki se jih injicira.

Morfinijeve soli so občutljive na pH spremembe in nagnjene k obarjanju v alkalnem okolju. Aminofilin, natrijeve soli barbituratov in fenitoin so inkompatibilne z morfinijevimi solmi. Druge inkompatibilne snovi so natrijev aciklovir, doksorubicin, fluorouracil, furosemid, natrijev heparinat, petidinijev klorid, prometazinijev klorid in tetraciklini.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Preostanek zdravila je potrebno zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 rjavimi ampulami (nevtralno steklo, hidrolitični tip I) po 1 ml raztopine za injiciranje. V vsaki škatli sta 2 pretisna omota iz PVC-Al folije po 5 ampul. V škatli je priloženo navodilo za uporabo zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Preostanek zdravila je potrebno zavreči. Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/92/01060/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 05. 05. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 10. 2021