**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

§▲MORPHINI HYDROCHLORIDUM ALKALOID

rastvor za injekciju, 20 mg/ml

*morfin*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan ml rastvora za injekciju (1 ampula) sadrži 20 mg morfin-hidrohlorid, trihidrata.

Jedan ml rastvora za injekciju sadrži 0,0183 mg natrijuma.

Za spisak svih pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

\* rastvor za injekciju.

Bezbojan, do slabo žućkast, bistar rastvor.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

* + otklanjanje jakog akutnog i hroničnog bola,
	+ dopunsko liječenje kod akutnog infarkta miokarda,
	+ dopunsko liječenje akutnog plućnog edema kao rezultat slabosti u lijevoj komori,
	+ preanestetička medikacija i
	+ uporan kašalj.
	1. **Doziranje i** **način primjene**

**Doziranje**

*Otklanjanje jakog akutnog i hroničnog bola*

Dozu treba individualizovati prema jačini bola, opštem stanju i tjelesnoj masi pacijenta. Dugotrajna primjena može prouzrokovati potrebu za povećanjem doze.

Uobičajena doza je 10 mg/70 kg (5 mg do 20 mg), primijenjena intramuskularno ili subkutano, svakih četiri do šest sati, prema potrebi.

Subkutana primjena nije pogodna za edematozne pacijente. Kada su potrebne ponovljene doze preporučuje se intramuskularna primjena, jer subkutana injekcija može izazvati lokalnu tkivnu iritaciju, bol i induraciju.

Zbog bržeg postizanja efekta indikovana je intravenska primjena. Uobičajena intravenska doza je 2,5 mg do 15 mg, razrijeđena u 4 ml do 5 ml vode za injekcije, primjenjuje se sporo za četiri do pet minuta na svakih četiri do šest sati, prema potrebi.

Brza intravenska injekcija opioidnih analgetika, uključujući i morfin, povećava incidencu neželjenih dejstava. Morfin ne treba primjenjivati intravenozno ukoliko nisu na raspolaganju opioidni antagonisti i uređaji za reanimaciju i kontrolu disanja. Kada se morfin primjenjuje parenteralno, naročito intravenski, pacijent mora da leži.

Za jaku, hroničnu bol, lijek se može primijeniti i posredstvom subkutane ili intravenske infuzije. Preporučuje se da se prilikom primjene kontinuirane infuzije počne sa 0,8 mg/sat do 10 mg/sat kod odraslih, a zatim titrira prema individualnim potrebama i efektima kod pacijenata; spora intravenska doza od 15 mg ili više može se primijeniti za početno suzbijanje bola prije početka kontinuirane infuzije.

*Dopunsko liječenje kod akutnog infarkta miokarda*

Preporučena početna doza od 1 mg do 3 mg preko spore intravenske injekcije, sa intervalima i do pet minuta, ukoliko je neophodno.

*Dopunsko liječenje akutnog plućnog edema kao rezultat slabosti u lijevoj komori*

Preporučena doza od 0,1 mg/kg do 0,15 mg/kg preko spore intravenske injekcije za četiri do pet minuta.

*Preanestetička medikacija*

Preporučena dozaje 10 mg/70 kg (5 mg do 20 mg), primijenjena intramuskularno ili subkutano, na 45 do 60 minuta prije anestezije.

*Uporan kašalj*

Početna doza od 5 mg morfina primjenjuje se intramuskularno ili subkutano svakih četiri do šest sati, prema potrebi.

***Prekid liječenja***

Ako se primjena opioida naglo prekine može se izazvati apstinencijalni sindrom. Stoga dozu treba postepeno smanjiti prije prekida liječenja.

*Bubrežna insuficijencija*

Preporučuje se da pacijenti sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom (GFR od 10 ml/min do 50 ml/min) primaju 75% od normalne doze u uobičajenim intervalima, a da pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR manjim od 10 ml/min) primaju 50% od normalne doze u uobičajenim intervalima.

*Hepatalna insuficijencija*

Kod pacijenata sa hepatalnom insuficijencijom potrebno je prilagođavanje doza i/ili produžavanje intervala između doza.

*Primjena kod starijih lica*

Morfin se primjenjuje sa oprezom i u manjim dozama ili u većim intervalima između doza u odnosu na uobičajeno preporučene doze za odrasle.

*Primjena kod djece*

Djeca mlađa od dvije godine mogu biti osjetljivija na efekte, naročito na respiratorni depresorni efekat opioidnih analgetika, uključujući i morfin. Kod pedijatrijskih pacijenata posebno je moguća paradoksalna ekscitacija nakon primjene opijatnih analgetika.

Za potrebe analgezije, dozu od 0,1 mg/kg do 0,2 mg/kg treba primijeniti subkutano, svakih četiri do šest sati, prema potrebi, ali ne smije prelaziti 15 mg po dozi. Za brži efekat, dozu od 0,05 mg/kg do 0,1 mg/kg treba primijeniti vrlo sporo intravenskom injekcijom svakih četiri do šest sati, prema potrebi, i ne smije prelaziti 15 mg po dozi.

Kontinuirana intravenska infuzija ili subkutano takođe se mogu primijeniti u dozi od 0,04 mg/kg/h do 0,06 mg/kg/h, svakih tri do četiri sata.

Za potrebe preanestetičke medikacije, dozu od 0,05 mg/kg do 0,1 mg/kg treba primijeniti subkutano 45-60 minuta prije anestezije (maksimalna doza 10 mg).

**Način primjene**

Lijek Morphini hydrochloridum Alkaloid 20 mg/ml rastvor za injekciju namijenjen je za intramuskularnu, potkožnu ili intravensku primjenu.

Ciljevi liječenja i prekid terapije

Prije započinjanja liječenja sa lijekom Morphini hydrochloridum Alkaloid, zajedno sa pacijentom treba dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan za završetak liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje bolova. Tokom liječenja, trebalo bi da postoji čest kontakt između ljekara i pacijenta kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrili prekid i prilagodili doze ako je potrebno. Kada pacijentu više nije potrebna terapija sa lijekom Morphini hydrochloridum Alkaloid, možda bi bilo preporučljivo postepeno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi apstinencije. U nedostatku adekvatne kontrole bola, treba razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (pogledati dio 4.4).

Trajanje liječenja

Lijek Morphini hydrochloridum Alkaloid ne bi trebalo da se koristi duže nego što je potrebno.

* 1. **Kontraindikacije**
	+ poznata preosjetljivost na morfin, druge fenantrenske opioide ili druge pomoćne supstance ovog lijeka (navedene u dijelu 6.1) i
	+ akutna respiratorna depresija.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Respiratorni poremećaji

Morfin se upotrebljava sa oprezom kod pacijenata sa akutnim napadima astme, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili plućnim srcem, kod osoba sa značajno smanjenom respiratornom rezervom, prethodno postojećom respiratornom depresijom, hipoksijom ili hiperkapnijom. Kod ovih pacijenata čak i u uobičajenim terapijskim dozama opioida može se smanjiti stimulans za respiraciju, istovremeno povećavajući otpor disajnih puteva do tačke apneje.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja u snu, uključujući centralnu apneju za vrijeme spavanja (CSA) i hipoksemiju vezanu za spavanje. Upotreba opioida povećava rizik od CSA u ovisnosti od doze. Kod pacijenata koji imaju CSA, razmislite o smanjenju ukupne doze opioida.

Akutni sindrom grudnog koša kod pacijenata sa bolešću srpastih ćelija

Zbog moguće povezanosti između akutnog sindroma grudnog koša i primjene morfina kod pacijenta sa bolešću srpastih ćelija koji su tokom vazookluzivne krize liječeni morfinom potrebno je pažljivo praćenje zbog moguće pojave simptoma akutnog sindroma koša.

Povreda glave i povećani intrakranijalni pritisak

Respiratorni depresantni efekat morfina i njegove sposobnosti povećanja intrakranijalnog pritiska mogu biti značajno izražene uz prisustvo povećanog intrakranijalnog pritiska. Morfin, kao i drugi opioidi, proizvodi efekte koji mogu da promijene kliničku sliku pacijenata sa povredama glave. Ukoliko postoji sumnja za takve slučajeve, morfin se smije primjenjivati samo sa oprezom i ukoliko je krajnje neophodan.

Hipotenzivni efekat

Primjena morfina može da rezultira teškom hipotenzijom kod lica sa kompromitovanom sposobnošću za održavanje krvnog pritiska. Oprez je neophodan kada se injektira bilo koji opioid u rashlađenim dijelovima tijela ili kod pacijenata sa hipotenzijom ili šokom, jer poremećena perfuzija može spriječiti kompletnu apsorpciju; kod ponovljene injekcije moguće je da se odjednom apsorbuje prekomjerna količina ukoliko se uspostavi normalna cirkulacija.

Abdominalna stanja

Primjena morfina, kao i drugih opioida, može da oteža dijagnozu ili da utiče na kliničku sliku pacijenata sa akutnim abdominalnim stanjima. Morfin može da poremeti gastrointestinalni motilitet i treba se primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa skorom hirurškom intervencijom gastrointestinalnog trakta.

*Hepatobilijarni poremećaji:* Morfin može da izazove disfunkciju i spazam Odijevog sfinktera čime se podiže intrabilijarni pritisak i povećava rizik od simptoma bilijarnog trakta i pankreatitisa. Potreban je oprez kada se primjenjuje kod pacijenata sa oboljenjima bilijarnog trakta ili pankreatitisa, kao i nakon hirurške intervencije bilijarnog trakta.

Preporučuje se oprez kada se morfin primjenjuje kod pacijenata sa opstruktivnim ili upalnim crijevnim oboljenjima.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtjeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, zamor, slabost, vrtoglavica ili nizak krvni pritisak.

Morfin se primjenjuje sa oprezom i početna doza se treba smanjiti kod pacijenata sa Adisonovom bolešću.

Smanjen nivo polnih hormona i povišen nivo prolaktina

Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može biti povezana sa smanjenim nivoom polnih hormona i povišenim nivoom prolaktina. Simptomi uključuju smanjenje libida, impotenciju ili amenoreju.

Teške neželjene reakcije na koži (SCAR)

Prijavljena je akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) koja se dovodi u vezu sa liječenjem morfinom, koja može biti opasna po život ili fatalna. Većina ovih reakcija se javila u prvih 10 dana liječenja. Pacijente treba obavijestiti o znacima i simptomima AGEP-a i savjetovati im da potraže medicinsku njegu ako budu imali takve simptome.

Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove kožne reakcije, morfin treba povući i razmotriti alternativnu terapiju.

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

Istovremena primjena lijeka Morphini hydrochloridum Alkaloid i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje sa tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na pacijente za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istovremenom propisivanju lijeka Morphini hydrochloridum Alkaloid i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu se izričito preporučuje informirati pacijente i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati sa tim simptomima (pogledati dio 4.5).

Oralna antitrombocitna terapija inhibitorima P2Y12

Tokom prvog dana istovremenog liječenja inhibitorima P2Y12 i morfinom, primjećena je smanjena efikasnost liječenja inhibitorima P2Y12 (pogledati dio 4.5).

Pacijenti sa posebnim rizikom

Morfin se primjenjuje sa oprezom i početna doza se treba smanjiti kod određenih pacijenata, kao što su veoma mladi, stariji i iscrpljeni pacijenti, emotivno nestabilni ili slabi pacijenti, kod pacijenata sa srčanim aritmijama, bubrežnom i hepatičnom insuficijencijom, hipotireoidizmom, feohromocitomom, hipertrofijom prostate, uretralnim suženjem ili nedavnom hirurškom intervencijom urinarnog trakta, miastenijom gravis, anamnezom konvulzija ili kod pacijenata sa aktuelnim alkoholizmom ili anamnezom alkoholizma.

Rifampicin može smanjiti koncentracije morfina u plazmi. Tokom i nakon liječenja rifampicinom treba pratiti analgetski efekat morfina te prilagoditi doze (pogledati dio 4.5).

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

Poremećaj upotrebe opioida (zloupotreba i ovisnost)

Morfin je poznat kao sredstvo koje izaziva ovisnost.

Tolerancija i fizička i/ili psihološka ovisnost mogu se razviti nakon ponovljenog davanja opioida kao što je lijek Morphini hydrochloridum Alkaloid.

Ponovljena upotreba lijeka Morphini hydrochloridum Alkaloid može dovesti do poremećaja upotrebe opioida (OUD). Veća doza i duže trajanje terapije opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namjerna zloupotreba lijeka Morphini hydrochloridum Alkaloid može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Potencijal zloupotrebe morfina sličan je kao kod drugih jakih agonista opioida te je potreban poseban oprez pri primjeni kod pacijenata sa zloupotrebom alkohola ili droga u istoriji bolesti. Rizik od razvoja OUD-a je povećan kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom istorijom (roditelji ili braća i sestre), poremećaja upotrebe supstanci (uključujući poremećaj upotrebe alkohola), kod trenutnih korisnika duvana ili kod pacijenata sa ličnom istorijom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).Veliki broj pacijenata koji primaju opijate iz medicinskih razloga, ipak ne zloupotrebljavaju lijek ili kompulzivnu upotrebu lijeka. Morfin se mora primjenjivati samo pod strogim nadzorom kod pacijenata koji u anamnezi imaju podatak o zloupotrebi lijekova ili ovisnosti.

Prije početka liječenja sa lijekom Morphini hydrochloridum Alkaloid kao i tokom liječenja, ciljevi liječenja i plan prekida treba da se dogovore sa pacijentom (pogledati dio 4.2). Prije i tokom liječenja, pacijent takođe treba da bude obaviješten o rizicima i znacima OUD-a. Ako se ovi znaci pojave, pacijentima treba savjetovati da se obrate svom ljekaru.

Pacijentima će biti potrebno praćenje znakova ponašanja u potrazi za lijekom (npr. prerani zahtjevi za dopunu). Ovo uključuje pregled istovremenih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za pacijente sa znacima i simptomima OUD-a, treba razmotriti konsultaciju sa specijalistom za bolesti ovisnosti.

Ovisnost i apstinencijalni sindrom

U toku primjene morfina može se javiti psihička i fizička ovisnost, kao i tolerancija . Taj rizik raste sa trajanjem primjene lijeka te pri višim dozama. Simptomi se mogu svesti na najmanju moguću mjeru prilagođavanjem doze ili farmaceutskog oblika te postepenim prekidom primjene morfina. Pojedinačne simptome potražite u dijelu 4.8.

Težina apstinencijalnog sindroma je povezana sa stepenom fizičke ovisnosti i brzinom prekidanja morfinske primjene. Ukoliko apstinencijalni sindrom nastane nakon primjene opioidnog antagonista, simptomi se javljaju za nekoliko minuta, maksimalno do 30 minuta. Apstinencijalni simptomi kod pacijenata ovisnih o morfinu nastaju kratko prije vremena za sljedeću predviđenu dozu, dostižu maksimum za 36 do 72 sata nakon posljednje doze, zatim se postepeno povlače za sedam do deset dana. Simptomi uključuju zijevanje, znojenje, lakrimaciju, curenje nosa, nemirno spavanje, midrijazu, naježenu kožu, iritabilnost, tremor, gađenje, povraćanje i dijareju. Tretman apstinencijalnog sindroma je prvenstveno simptomatski i suportivan, uključujući održavanje adekvatnog balansa tečnosti i elektrolita.

Lijek Morphini hydrochloridum Alkaloid sadrži pomoćnu supstancu tetranatrijum edetat tetrahidrat. Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 0,0183 mg natrijuma. Ovaj lijek sadrži natrijum, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrijum.

**4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

MAO inhibitori

MAO inhibitori mogu da potenciraju efekte drugih opijatnih lijekova, izazivajući anksioznost, konfuziju i značajnu depresiju disanja ili komu. Potrebno je izbjegavati upotrebu morfina kod pacijenata koji uzimaju MAO inhibitore ili u roku od 14 dana nakon završetka ovakve terapije. Ukoliko je opioidni agonist potreban kod pacijenata koji primaju MAO inhibitore, izvodi se test osjetljivosti sa malim inkrementima morfina primijenjenim u roku od nekoliko sati pri čemu pacijent mora biti pod neposrednom medicinskom opservacijom.

CNS depresori

Morfin se primjenjuje sa naročitim oprezom i smanjenim dozama kod pacijenata koji istovremeno primaju druge CNS depresore kao što su: anestetici, hipnotici, triciklični antidepresivi, fenotiazini, antipsihotici, sedativi, gabapentin ili pregabalin, mišićni relaksansi , antihipertenzivi, antihistaminici, alkohol i drugi opioidni agonisti jer se potencira depresivni efekat morfina. Interaktivni efekti koji dovode do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije ili kome mogu nastati ako se ovi lijekovi uzimaju u kombinaciji sa uobičajenim dozama morfina.

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istovremena primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog efekta na depresiju centralnog nervnog sistema. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istovremene primjene (pogledati dio 4.4).

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Miješane opioidne agoniste/antagoniste ne treba primjenjivati kod pacijenata koji primaju ili su primili terapiju sa čistim opioidnim analgetikom. Kod ovih pacijenata, miješani opioidni agonisti/antagonisti mogu da smanje analgetički efekat i/ili da dovedu do apstinencijalnih znakova.

Antiholinergici ili drugi lijekovi sa antiholinergičnom aktivnošću

Istovremena primjena sa opioidnim analgeticima može povećati rizik od teške opstipacije, koja može da dovede do paralitičkog ileusa, odnosno da poveća rizik od urinarne retencije.

Antidijaroici

Istovremena primjena sa opioidnim analgeticima može povećati rizik od teške opstipacije, kao i depresije centralnog nervnog sistema.

Antihipertenzivi, kao što su ganglijski blokatori, diuretici ili lijekovi koji dovode do hipotenzije

Hipotenzivni efekat ovih lijekova može biti potenciran kada se primjenjuju istovremeno sa opioidnim analgeticima, dovodeći do povećanog rizika od ortostatske hipotenzije. Morfin, takođe može da smanji efikasnost diuretika kod pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću, preko oslobađanja antidiuretičkog hormona.

Mišićni relaksansi

Morfin može da potencira neuromuskularnu blokadu skeletnih mišića i da poveća nivo respiratorne depresije.

Antikoagulansi

Morfin može da poveća antikoagulantnu aktivnost kumarina i drugih antikoagulanasa.

Inhibitori P2Y12

Odložena i smanjena izloženost oralnoj antitrombocitnoj terapiji inhibitorom P2Y12 primjećena je kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom liječenih morfinom. Ova interakcija može biti povezana sa smanjenom pokretljivošću gastrointestinalnog trakta i primjeniti se na druge opioide. Klinička važnost je nepoznata, ali podaci ukazuju na potencijal smanjene efikasnosti inhibitora P2Y12 kod pacijenata kojima se istovremeno daje morfin i inhibitor P2Y12 (pogledati dio 4.4). Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, kod kojih se morfin ne može zadržati, a brza inhibicija P2Y12 smatra se presudnom, može se razmotriti upotreba parenteralnog inhibitora P2Y12.

Virostatici

Morfin može kompetitivno da inhibira hepatalnu glukoronidaciju i da smanji klirens retrovirostatika; istovremenu primjenu treba izbjegavati jer može da potencira toksičnost jednog ili oba preparata.

Cimetidin

Konkomitantna primjena sa morfinom može da poveća rizik od toksičnosti, kao i CNS ili respiratornu depresiju, zbog moguće inhibicije morfinskog metabolizma.

Rifampicin

Konkomitantna primjena može da smanji morfinsku aktivnost i da smanji analgetski efekat (pogledati dio 4.4).

Metoklopramid

Opioidni analgetici mogu da antagonizuju efekat metoklopramida na gastrointestinalni motilitet.

Naltrekson

Primjena naltreksona kod lica ovisnih o opijatnim lijekovima, dovešće do akutnog sindroma apstinencije koji se može pojaviti u roku od pet minuta nakon primjene naltreksona, trajati do 48 sati, i teško se otkloniti.

Trovafloksacin
Kod istovremene primjene, morfin može smanjiti efikasnost trovafloksacina.

*Dijagnostičke/laboratorijske interakcije*

Ispitivanje gastričnog pražnjenja

Opijatni analgetici, uključujući i morfin, mogu da prolongiraju gastrično pražnjenje, i pri tome da dovedu do pogrešnih rezultata.

Hepatobilijarno prikazivanje koristeći tehnicijum Tc99 dizofenin

Unošenje tehnicijum Tc99 dizofenina u tanko crijevo može biti spriječeno jer morfin može da izazove konstrikciju Odijevog sfinktera i da poveća pritisak u bilijarnom traktu; ovo dovodi do prolongirane vizualizacije i zbog toga liči na opstrukciju zajedničkog žučnog kanala.

Pritisak cerebrospinalne tečnosti

Pritisak cerebrospinalne tečnosti može biti povećan ukoliko se evaluira tokom terapije morfinom; efekat je zbog retencije ugljen dioksida izazvane respiratornom depresijom.

Plazmatski nivo amilaze i lipaze

Plazmatski nivo amilaze i lipaze može biti povećan jer morfin izaziva kontrakciju Odijevog sfinktera i povećava pritisak u bilijarnom traktu; dijagnostička vrijednost određivanja ovih enzima može biti kompromitovana do 24 sata nakon primjene morfina.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

*Teratogeni efekti*

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica. Morfin se koristi u toku trudnoće samo ukoliko potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

*Neteratogeni efekti*

Zabilježena je fizička ovisnost novorođenčadi (znakovi neonatalnog sindroma apstinencije) čije su majke redovno uzimale opioide u toku trudnoće. Apstinencijalni znaci uključuju: konvulzije, iritabilnost, prekomjerno plakanje, tremor, hiperrefleksiju, povišenu tjelesnu temperaturu, povraćanje, dijareju, kihanje i zijevanje. Liječenje može uključivati primjenu opioida i pomoćnu njegu.

Kontrakcije i porađaj

Opioidne supstance prolaze placentarnu barijeru. Ukoliko je morfin primijenjen bliže trenutku porođaja i u većim dozama, veća je vjerojatnoća respiratorne depresije novorođenčeta. Opioidne supstance treba izbjegavati u toku kontrakcija, ukoliko se očekuje rađanje prematurusa. Ukoliko je majka primala opioidne supstance u toku kontrakcija, potrebno je kod novorođenčeta pratiti vitalne znakove respiratorne depresije. Može biti potrebna i reanimacija. Dejstvo morfina na dalji rast, razvoj i funkcionalno sazrijevanje djece nije poznato. Zabilježeno je da terapijske doze morfina mogu da povećaju trajanje kontrakcija.

Dojenje

Potreban je oprez kada se morfin primjenjuje kod dojilja. Male količine morfina su primijećene u majčinom mlijeku. Znaci apstinencije mogu se javiti kod dojenčadi, čak i kada je prestala primjena morfina kod majke.

Plodnost

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

**4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

**§ Opojna droga. Trigonik (▲), lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).**

Lijek ima značajan uticaj na mentalne i fizičke sposobnosti. Vožnja ili upravljanje mašinama zabranjeno je u toku terapije sa morfinom. (opojna droga - §▲)

**4.8 Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva koja se mogu pojaviti tokom liječenja morfinom su navedena prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Njihova učestalost ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka.

*Endokrini poremećaji*

Hiponatrijemija zbog neadekvatne sekrecije ADH, smanjena sekrecija ACTH, LH i TRH, povećana sekrecija prolaktina i STH.

*Psihijatrijski poremećaji*

Pospanost, nesanica, noćne more, sedacija, euforija, disforija, konfuzija, agitiranost, anksioznost, amnezija, halucinacije, psihotička reakcija, tolerancija, psihička i fizička ovisnost, sindrom povlačenja (apstinencijalni sindrom) koji obuhvata zijevanje, znojenje, suzenje, curenje nosa, nemirno spavanje tahikardiju, proširene zjenice, razdražljivost, tremor, gađenje, povraćanje, dijareja, grčevi u trbuhu, slabost).

*Poremećaji nervnog sistema*

Glavobolja, vrtoglavica, tremor, ataksija, napadi (konvulzije), mioklonus, alodinija, hipoestezija, parestezija, hiperalgezija (pogledati dio 4.4), promjene u termoregulaciji, ošamućenost, slabost.

*Poremećaji oka*

Mioza, zamućen vid, diplopija, nistagmus.

*Srčani poremećaji*

Bradikardija, tahikardija, palpitacije, periferni edemi, cirkulatorna depresija, šok i srčani arest.

*Vaskularni poremećaji*

Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, crvenilo lica.

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Štucanje, rinitis, atelektaza, hipoksija, dispneja, promjena glasa, depresija refleksa kašlja, bronhospazam, pulmonalni edem sa velikim dozama morfina, respiratorna depresija, respiratorni arest, sindrom centralne apneje u snu.

*Gastrointestinalni poremećaji*

Suva usta, anoreksija, gađenje, povraćanje, opstipacija, prolongirano gastrično pražnjenje, gastroezofagealni refluks, smanjen aciditet gastričnog soka, povećan motilitet kod pacijenata sa hroničnim ulcerativnim kolitisom, povećan tonus sfinktera u gastrointestinalnom traktu (uključujući Odijev sfinkter i analni sfinkter), mogući paralitički ileus ili toksičnu dilataciju kod pacijenata s akutnim ulcerativnim kolitisom, pankreatitis.

*Hepatobilijarni poremećaji*

Spazam Odijevog sfinktera ili bilijarnog trakta, jetrena insuficijencija, smanjena sekrecija žuči i pankreasnog soka.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Znojenje, osip, svrbež, crvenilo kože, urtikarija, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP).

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

Mišićna slabost, rigiditet, naročito respiratornih mišića, povezano s visokim dozama.

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

Oligurija, urinarna retencija, otežano mokrenje.

*Stanja u vezi sa trudnoćom, babinama i perinatalnim periodom*

Prolongirani trudovi.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki*

Amenoreja, smanjen libido, smanjena potencija, ginekomastija.

*Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Lokalna tkivna iritacija, bol i induracija nakon primjene ponovljene subkutane injekcije. Rijetko, anafilaktoidne reakcije primijećene su nakon intravenske primjene.

Ovisnost o lijeku i sindrom povlačenja (apstinencijalni sindrom)

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana sa razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti ili tolerancije. Ponovljena upotreba lijeka Morphini hydrochloridum Alkaloid može dovesti do ovisnosti o lijeku, čak i u terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može da varira u ovisnosti od individualnih faktora rizika pacijenta, doze i trajanja terapije opijatima (pogledati dio 4.4).Apstinencijalni sindrom se može izazvati ako se primjena opioida naglo prekine ili se primjenjuju antagonisti opioida, a ponekad može nastupiti između doza. Za liječenje pogledati dio 4.4.

Fizički simptomi apstinencije uključuju: bolove u tijelu, tremor, sindrom nemirnih nogu, proliv, abdominalne kolike, mučninu, simptome nalik gripi, tahikardiju i midrijazu. Psihički simptomi uključuju disforično raspoloženje, anksioznost i razdražljivost. Kod ovisnosti o lijeku često je prisutna “žudnja za lijekom“.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9 Predoziranje**

*Manifestacije*

Predoziranje morfinom manifestuje se respiratornom depresijom, аspiracijskom pneumonijom, somnolencijom koja progredira do stupora ili kome, smanjenjem zjenica, slabošću skeletne muskulature, hladnom i vlažnom kožom, a ponekad bradikardijom i hipotenzijom. Izražena midrijaza umjesto mioza primjećuje se kod teške hipoksije u slučajevima predoziranja. Kod teškog predoziranja, naročito intravenskim putem, može nastati apneja, cirkulatorni kolaps, srčani arest i smrt.

*Terapija*

Liječenje se provodi saglasno utvrđenim načelima terapije predoziranja opioidima. Prvenstveno treba obezbijediti uspostavljanje adekvatne respiratorne razmjene preko obezbjeđivanja prohodnosti disajnih puteva i primjene asistirane ili kontrolisane respiracije. Nalokson, kao opijatni antagonist je specifični antidot za respiratornu depresiju i treba ga primjenjivati po mogućnosti intravenozno, istovremeno sa sredstvima za uspostavljanje respiracije.

Kod odraslih, preporučena doza je 0,4 mg do 2 mg primijenjena kao intravenska injekcija. Ukoliko se respiratorna funkcija ne poboljša, doza se ponavlja na dvije do tri minute do maksimalne doze od 10 mg. Ukoliko se primjenjuje preko intravenske infuzije, 2 mg naloksona razrjeđuje se u 500 ml rastvora za intravensku infuziju sa brzinom protoka adekvatnimodgovoru. U slučaju kada nema odgovora i nakon primjene 10 mg naloksona, potrebno je revidirati ustanovljenu dijagnozu za opijatno indikovanu toksičnost.

Ukoliko intravenozna primjena nije moguća, nalokson se može primijeniti intramuskularno ili subkutano u podijeljenim dozama, pri čemu je početak dejstva sporiji.

Zbog toga što je dejstvo naloksona kraće od dejstva morfina, pacijent se mora pažljivo pratiti dok se ne uspostavi spontano disanje. Kiseonik, intravenske tečnosti, vazopresori i druge suportivne mjere primjenjuju se kako je indikovano.

Kod lica ovisnih o opioidima, primjena uobičajenih doza opioidnog antagonista može dovesti do akutnog sindroma povlačenja (apstinencije). Ukoliko je neophodno tretiranje ozbiljne respiratorne depresije kod fizički ovisnog pacijenta, primjenu antagonista treba početi pažljivo i preko titriranja sa manjim dozama nego uobičajeno.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: opioidni analgetik

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* N02AA01

Morfin kao i ostali opioidni analgetici, svoja glavna farmakološka dejstva pokazuje u centralnom nervnom sistemu, a kao najvažniji efekti od terapijske važnosti su analgezija i sedacija.

Analgetski efekti morfina su rezultat njegovog centralnog djelovanja; ipak, tačna mjesta djelovanja nisu utvrđena, a mehanizmi njegovog dejstva su dosta kompleksni. Morfin pokazuje čisto agonističku aktivnost, prvenstveno na μ-receptore široko rasprostanjene u CNS-u, naročito u limbičkom sistemu, talamusu, striatumu, hipotalamusu i mezencefalonu, kao i u dorzalnom rogu kičmene moždine.

Dodatno analgeziji, često se javljaju promjene u raspoloženju, naročito euforija i disforija, pospanost i mentalna zanesenost. Morfin deprimira različite respiratorne centre, deprimira reflekse kašlja i sužava zjenice. Morfin može izazvati gađenje i povraćanje preko stimulisanja hemoreceptorne triger zone; ipak isto tako deprimira centar za povraćanje, tako da dalje doze teško mogu da dovedu do povraćanja. Gađenje i povraćanje su značajno češći kod ambulantnih nego kod hospitalizovanih pacijenata.

Morfin može dovesti do korisnih hemodinamskih efekata, uključujući i povećan protok u koronarnoj cirkulaciji, smanjen radni indeks lijeve komore srca, kao i smanjenu potrošnju kiseonika. Morfin obezbjeđuje efikasno suzbijanje jake do umjerene boli povezane sa akutnim infarktom miokarda, te se smatra opioidnim sredstvom izbora. Takođe koristan je u tretmanu akutnog pulmonalnog edema zbog njegovog efekta na povećanje venskog kapaciteta, smanjenje venskog priliva u srce i indukcije blage arterijske vazodilatacije.

Morfin povećava tonus i smanjuje propulzivne kontrakcije glatkih mišića gastrointestinalnog trakta.

Opstipacija koju izaziva morfin posljedica je produženog vremena prolaska kroz gastrointestinalni trakt.

Zbog toga što može da poveća pritisak u bilijarnom traktu, neki pacijenti sa bilijarnim kolikama mogu da osjećaju pogoršanje, umjesto suzbijanje boli.

Morfin generalno povećava tonus glatke muskulature urinarnog trakta. Zabilježeno je oslobađanje antidiuretičkog hormona (ADH), pri čemu može doći do smanjivanja izlučivanja mokraće.

Morfin izaziva perifernu vazodilataciju koja može da rezultira ortostatskom hipotenzijom ili sinkopom. Morfin može da dovede do oslobađanja histamina i da omogući hipotenziju indukovanu opioidima. Kao posljedica oslobađanja histamina i /ili periferne vazodilatacije mogu da se jave pruritus, crvenilo i znojenje

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Morfin se dobro resorbuje nakon intramuskularne i subkutane injekcije. Početak analgetskog djelovanja javlja se za deset do 30 minuta nakon subkutane ili intramuskulne injekcije.

Maksimalna analgezija nakon subkutane aplikacije javlja se nakon 50 do 90 minuta, 30 do 60 minuta nakon intramuskulne injekcije i 20 minuta nakon intravenske injekcije. Trajanje analgezije je obično četiri do pet sati.

*Raspodjela*

Morfin je 20% do 35% reverzibilno vezan za proteine. I pored toga što je glavno mjesto djelovanja CNS, samo male količine lijeka prolaze hematoencefalnu barijeru.

Volumen distribucije je približno 3 l/kg do 5 l/kg, a plazma klirens 15 ml/min/kg do 20 ml/min/kg. Morfin takođe prolazi placentarnu barijeru i može se naći u majčinom mlijeku.

*Biotransormacija*

Morfin se metabolizuje u hepatalnim mikrozomima N-demetilacijom, N-dealkilacijom, O-dealkilacijom, konjugacijom i hidrolizom. Najveći dio biotransformacije je preko hepatalne glukoronidacije, pri čemu nastaju morfin-3-glukoronid (50%) i morfin-6-glukoronid (5% do 15%). Morfin-3-glukoronid nema značajnu analgetsku aktivnost, dok morfin-6-glukoronid pokazuje opioidno agonističko i analgetičko dejstvo kod ljudi. Drugi metaboliti su kodein, normorfin, morfin eter-sulfat i N-demetilirani metabolit.

*Eliminacija*

Oko 2% do 12% morfinske doze eliminiše se nepromijenjen preko urina. Veći dio doze eliminiše se urinom kao morfin-3-glukoronid ili morfin-6-glukoronid. Oko 90% ukupne urinarne ekskrecije nastaje 24 sata nakon posljednje doze. Dio konjugiranog morfina javlja se u žuči i ima malu enterohepatalnu cirkulaciju koja dovodi do toga da se male količine javljaju u mokraći nekoliko dana nakon doze. Oko 7% do 10% primijenjene doze ekskretira se preko fecesa.

Poluvrijeme eliminacije morfina primijenjenog različitim parenteralnim načinima iznosi dva do četiri sata. Poluvrijeme eliminacije morfina može biti produženo kod pacijenata sa smanjenim metabolizmom i kod onih sa hepatalnom ili bubrežnom disfunkcijom.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Morfin je pokazao teratogeno dejstvo kod miševa primijenjen kao jedinačna subkutana doza 2000 puta veća nego humana terapijska doza. Pojave su bile slične malformacijama indukovanih hipoksijom. U drugom ispitivanju, morfin je pokazao teratogene efekte kod zlatnih hamstera sa minimalnom teratogenom dozom od 35 mg/kg, preko 230 puta većom od uobičajene terapijske humane doze.

Kod mužjaka pacova zabilježena je smanjena plodnost i oštećenje hromozoma u gametama. Dugotrajna animalna ispitivanja o procjeni kancerogenog efekta morfina nisu urađena, a ne postoje raspoloživi animalni ili humani podaci u vezi sa kancerogenezom ili mutagenezom sa ovim preparatom.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Tetranatrijum-edetat, tetrahidrat,

Hlorovodonična kiselina,

Voda za injekcije.

**6.2 Inkompatibilnosti**

Zabilježeno je da je morfin hemijski ili fizički inkompatibilan sa brojnim drugim injektabilnim preparatima.

Dokazana je fizičko-hemijska nekompatibilnost rastvora morfinsulfata i 5-fluorouracila (nastanak precipitata).

Prije razrjeđivanja sa drugim intravenskim rastvorom ili kombinovanja sa bilo kojim drugim preparatom, potrebno je pogledati posebne napomene. Ne treba ga koristiti ukoliko postoje znakovi precipitacije ili drugi znakovi inkompatibilnosti.

**6.3 Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25oС.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Rastvor za injekciju je pakovan u ampulama od tamnosmeđeg stakla od 1 ml; hidrolitičke grupe I, po pet ampula u svaki uložak.

Kutija sadrži 10 ampula (2 uloška) uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Morphini hydrochloridum Alkaloid, rastvor za injekciju, 10 x 20 mg/1 ml: 04-07.3-2-4971/21 od

02.06.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Novembar, 2023.g.