

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera: 20 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

1 kropla odpowiada 1,25 mg morfiny siarczanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sodu benzoesan (E 211) 1 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór.

Prawie bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

Lek Oramorph wskazany jest u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka Oramorph jest ustalana w zależności od natężenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Pod kontrolą lekarską można zwiększyć dawkę w zależności od stopnia nasilenia bólu oraz w zależności od wcześniejszego stosowania leków przeciwbólowych.

Zalecana dawka zależy od indywidualnego nasilenia bólu i jest podana w poniższej tabeli w oparciu o pojedynczą dawkę od 0,2 do 0,3 mg morfiny siarczanu /kg masy ciała.

Wiek (masa ciała)	Dawka
Dzieci 1-5 lat (10-20 kg)	Maksymalna dawka 5 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,25 ml, tj. 4 krople Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4 godziny.
Dzieci 6-12 lat (20-40 kg)	Maksymalna dawka 5-10 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,25-0,5 ml, tj. 4-8 kropli Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4 godziny.

Młodzież 13-16 lat (40-50 kg)	Dawka początkowa zwykle 10-20 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,5-1,0 ml, tj. 8-16 kropli Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4-6 godzin.
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat	Dawka początkowa zwykle 10-20 mg morfiny siarczanu (odpowiadająca 0,5-1,0 ml, tj. 8-16 kropli Oramorph, 20 mg/ml, krople doustne, roztwór) co 4-6 godzin.

Ze względu na swoje stężenie lek Oramorph nie jest odpowiedni dla dzieci, które nie ukończyły 1. roku życia.

Dawkę określa się, zliczając krople z butelki o pojemności 20 ml (1 kropla = 1,25 mg morfiny siarczanu):

4 krople	= 5 mg morfiny siarczanu
8 kropli	= 10 mg morfiny siarczanu
16 kropli	= 20 mg morfiny siarczanu
24 krople	= 30 mg morfiny siarczanu

Po odmierzeniu leku należy zamknąć butelkę zakrętką.

Czas trwania leczenia

Lek Oramorph nie jest przeznaczony do długotrwałego leczenia i nie należy go stosować dłużej niż jest to konieczne.

Lekarz decyduje o czasie trwania leczenia w zależności od stanu pacjenta i zaburzeń bólowych. W żadnym wypadku lek Oramorph nie powinien być podawany dłużej niż jest to absolutnie konieczne. Jeżeli ze względu na charakter i nasilenie choroby konieczne wydaje się długotrwałe leczenie przeciwbólowe z użyciem Oramorph, należy wprowadzić staranny i regularny monitoring w krótkich odstępach czasu (w razie potrzeby poprzez czasowe zawieszenie stosowania leku w celu oceny, czy i w jakim stopniu konieczne jest dalsze stosowanie leczenia). W razie potrzeby należy zastosować bardziej odpowiednie postacie farmaceutyczne. W przypadku bólu chronicznego preferowany jest stały schemat dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów, których nie powinno się poddawać sedacji, należy zmniejszyć dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej) oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia mogą wykazywać większą wrażliwość na morfinę. W związku z tym przy dostosowywaniu dawki należy zachować większą ostrożność i (lub) zastosować dłuższe odstępy pomiędzy dawkami. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek:

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek oraz pacjentów z podejrzeniem przedłużonego przesuwania treści pokarmowej przez żołądek i jelita, dawka leku Oramorph powinna być ustalana szczególnie ostrożnie.

Zależność między różnymi drogami podania:

Dawkowanie morfiny różni się w zależności od drogi podania. Gdy pacjenci są przestawiani z innych preparatów morfiny na Oramorph, właściwe może być miareczkowanie dawki. Przy przechodzeniu z jednej drogi podania (s.c, i.v) na podanie doustne należy uwzględnić następujące współczynniki konwersji w celu utrzymania tej samej biodostępności morfiny i porównywalnego działania przeciwbólowego: x2 dla drogi podskórnej (s.c), x3 dla podania dożylnego (i.v).

Cele leczenia i przerwanie leczenia:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oramorph należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. W przypadku nagłego przerwania podawania leków opioidowych może dojść do wystąpienia zespołu odstawiennego. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta produktem Oramorph, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu objawów odstawiennych. Jeśli nie udaje się odpowiednio kontrolować nasilenia bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, rozwoju tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Roztwór powinien być podawany z pewną ilością płynu (woda lub sok), niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- ostre zatrucie alkoholem
- pobudzenie u pacjentów w wyniku picia alkoholu lub przyjmowania produktów nasennych
- podejrzenie niedrożności porażennej jelita
- „zespół ostrego brzucha”
- ostre choroby wątroby (zapalenie wątroby, porfiria wątrobowa)
- uraz głowy i stany z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym
- napady astmy oraz ostra i ciężka niedrożność oskrzeli
- niewydolność oddechowa lub depresja oddechowa, w przypadku gdy wentylacja mechaniczna nie jest możliwa
- jednoczesne podawanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub w ciągu 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO (patrz punkt 4.5)
- ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachować szczególną ostrożność stosując lek w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z obturacyjnymi zaburzeniami oddechowymi, zmniejszoną rezerwą oddechową (np. kifoskolioza, rozedma lub poważna otyłość)
- serce płucne
- w stanach z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, o ile nie jest prowadzona wentylacja mechaniczna
- hipotensja w warunkach hipowolemii
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia świadomości
- znanego uzależnienia od opioidów. Pacjentom uzależnionym od opioidów można przepisać morfinę, jeśli wydaje się to niezbędne w leczeniu bólu, szczególnie w stanach ostrych. Zalecane jest szczególne monitorowanie leczenia
- w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji
- w ciągu 24 godzin przed poddaniem pacjenta chordotomii. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia morfiną
- u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek lub wątroby, zapaleniem trzustki, obrzękiem śluzowatym, niewydolnością kory nadnerczy, niedoczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym, przerostem prostaty z zaleganiem moczu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu)
- u pacjentów z zapalnymi lub obturacyjnymi chorobami jelit

- u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych lub chorobami dróg moczowych, lub skurczami dróg żółciowych i moczowodów z powodu tworzenia się kamieni, ponieważ morfina może nasilić te objawy
- po operacji wpływającej na drogi żółciowe, ponieważ morfina może powodować ból brzucha
- opóźnienie opróżniania żołądka. Morfina powoduje zmniejszenie motoryki żołądka. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów, których ten stan wcześniej dotyczył
- padaczka lub zwiększona skłonność do napadów. Morfina obniża próg drgawkowy u pacjentów chorych na epilepsję. Morfinę należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarza u pacjentów cierpiących na padaczkę, a dawkę należy dostosowywać indywidualnie
- równoczesne podawanie agonistów lub antagonistów morfiny. Objawy odstawienia można przyspieszyć przez podanie mieszanego agonisty/antagonisty środka przeciwbólowego (np. pentazocyny, butorfanolu, buprenorfiny, nalbufiny, patrz punkt 4.5).

Ostrożne dawkowanie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością serca i upośledzeniem czynności wątroby lub nerek (w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę).

Podawanie morfiny może prowadzić do znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z upośledzeniem zdolności utrzymania homeostazy (np. zmniejszenie objętości krwi, jednoczesne podawanie fenotiazyn lub niektórych leków znieczulających).

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie) i zespół odstawienny (abstynencyjny)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Oramorph, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Ryzyko wzrasta wraz z czasem stosowania leku, a także przy wyższych dawkach.

Wielokrotne stosowanie produktu Oramorph może prowadzić do wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. Opioid Use Disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Oramorph może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu), u osób używających obecnie wyrobów tytoniowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z ciężką depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Oramorph należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Pacjentowi należy doradzić, aby zgłosił się do lekarza prowadzącego, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z aktywnym poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnianie zapasu leku). Postępowanie to obejmuje przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Nie jest to jednak dominujący problem w leczeniu pacjentów z silnym bólem.

Ryzyko może zostać zmniejszone, gdy lek jest podawany zgodnie z ustalonym harmonogramem.

Przerwanie po wielokrotnym podaniu lub podaniu antagonistów opioidowych może prowadzić do typowej sytuacji odstawienia (zespół odstawienia). Nagłe przerwanie po długotrwałym leczeniu może doprowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych w ciągu kilku godzin. Zespół odstawienia osiąga maksimum 36-72 godzin po zaprzestaniu terapii morfinowej. Objawy można zminimalizować poprzez dostosowanie dawki lub postaci dawkowania oraz stopniowe wycofywanie morfiny.

Poszczególne objawy, patrz punkt 4.8.

Występuje tolerancja krzyżowa z innymi opioidami.

W porównaniu z chorymi, którzy nie są operowani, stosowanie Oramorph wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedrożności jelit lub depresji oddechowej w fazie pooperacyjnej, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u chorych przed i po operacji.

Ze względu na działanie przeciwbólowe morfiny możliwe jest maskowanie poważnych powikłań wewnętrznych, takich jak np. perforacja jelita.

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe środki przeciwbólowe mogą powodować odwracalną niewydolność kory nadnerczy wymagającą monitorowania i zastępczej terapii glikokortykoidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

W przypadku istniejącej wcześniej niewydolności kory nadnerczy (np. choroba Addisona) należy monitorować stężenie kortyzolu w osoczu krwi i w razie potrzeby należy zastąpić kortykosteroidy.

Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, acute coronary syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD, sickle cell disease)

Ze względu na możliwy związek między ACS a stosowaniem morfiny u pacjentów z SCD leczonych morfiną w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego uzasadnione jest ściśle monitorowanie objawów ACS.

Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny:

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu płciowego, impotencję lub brak miesiączki.

Ze względu na swoje właściwości mutagenne morfina powinna być podawana mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, gdy stosują oni skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Podczas stosowania morfiny, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami, może wstąpić hiperalgezia, która nie ustępuje po dalszym zwiększeniu dawki leku. Konieczne może być zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana opioidu.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne

Jednoczesne stosowanie Oramorph i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być ograniczone do grupy pacjentów, dla których niemożliwe są alternatywne metody leczenia. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu Oramorph jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą dawkę skuteczną, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjenci powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów i oznak depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. *central sleep apnoea*) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji wy-

stępowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć inne leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych

Morfina może powodować zaburzenia czynności wątroby i skurcz zwieracza Oddiego, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i ryzyka objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki.

Stężenia morfiny w osoczu mogą być zmniejszone przez ryfampicynę. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12

W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorem P2Y12 i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorem P2Y12 (patrz punkt 4.5).

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml (16 kropeł), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Stosowanie produktu Oramorph może prowadzić do uzyskania pozytywnych wyników testów antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktów uspokajających, leków do znieczulenia ogólnego, nasennych, wyciszających, leków rozluźniających mięśnie, przeciwnadciśnieniowych, gabapentyny lub pregabaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, fenotiazyn lub alkoholu nasila działanie depresyjne morfiny na OUN, zwłaszcza depresyjne działanie na oddychanie (depresja oddechowa). Jeśli leki te są przyjmowane w połączeniu ze zwykłymi dawkami morfiny, mogą wystąpić interakcje powodujące depresję czynności układu oddechowego, hipotensję, głęboką sedację lub śpiączkę.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub leki pokrewne

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Dawka i czas trwania równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Leki o działaniu antycholinergicznym (np. leki psychotropowe, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwwymiotne, leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona) mogą nasilać antycholinergiczne działania niepożądane opioidów (np. zaparcia, suchość w ustach lub zaburzenia mikcji).

Mieszani agoniści/antagoniści opioidowi (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) zmniejszają działanie przeciwbólowe poprzez konkurencyjne hamowanie receptorów z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia (patrz punkt 4.4).

Jeżeli w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem podawania morfiny będą stosowane inhibitory monoaminooksydazy lub jeżeli będą one podawane jednocześnie z morfiną, mogą wystąpić zagrażające życiu działania na ośrodkowy układ nerwowy, oddychanie lub krążenie (patrz punkt 4.3).

Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane. Niemniej cymetydyna powinna być stosowana z ostrożnością, przynajmniej na początku leczenia, a dawki

powinny być zwiększane stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy.

Morfina może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie i przeciwnadciśnieniowych.

Ryfampicyna w dużym stopniu indukuje metabolizm morfiny podawanej doustnie. Może być konieczne zwiększenie dawki (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwpłytkową inhibitorem P2Y12. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną ruchliwością przewodu pokarmowego i dotyczyć innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitora P2Y12 u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę i inhibitor P2Y12 (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie hamowanie P2Y12 uznaje się za kluczowe, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y12.

Klomipramina i amitryptylina wzmacniają działanie przeciwbólowe morfiny, co można częściowo przypisać zwiększonej biodostępności. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie wolno podawać morfiny w czasie ciąży, ponieważ badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na zdrowie noworodka (patrz punkt 4.3). Stosowanie morfiny podczas porodu nie jest zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u noworodka.

Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe leki przeciwbólowe podczas ciąży, powinny być obserwowane w kierunku objawów zespołu odstawienia (abstynencji) u noworodków. Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania u matek w okresie karmienia piersią, ponieważ morfina przenika do mleka matki. U noworodków można zaobserwować objawy odstawienia, jeśli matki poddawane są długotrwałemu leczeniu. Dlatego przed podaniem produktu Oramorph konieczne jest odstawienie od piersi (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że morfina może zmniejszać płodność (patrz punkt 5.3). Ze względu na swoje właściwości mutagenne morfina powinna być podawana mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, gdy stosują oni skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oramorph wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać uczucie senności i zmniejszać czujność. Należy się tego spodziewać zwłaszcza po rozpoczęciu leczenia, po zwiększeniu dawki i przy zmianie leków, a także w połączeniu z alkoholem i substancjami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Podczas przyjmowania produktu Oramorph pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Czas, po którym można bezpiecznie wznowić takie działania, w największym stopniu zależy od samego pacjenta i musi być określony przez lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych klasyfikuje się następująco:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, ataki astmy u wrażliwych pacjentów.
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Drgawki, hipotermia, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe.
	Bardzo rzadko	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw wiodący: hiponatremia).
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Zmienność nastroju, głównie euforia, ale też obniżenie nastroju (dysforia).
	Często	Zmiany aktywności (zazwyczaj sedacja, ale też podwyższony poziom aktywności lub stany pobudzenia), bezsenność, zmiany czynności poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, zaburzenia percepcji / halucynacje, stan splątania).
	Bardzo rzadko	Uzależnienie (patrz też punkt 4.4), zmniejszone libido lub zaburzenia potencji.
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy.
	Niezbyt często	Dezorientacja, pobudzenie, uspokojenie, zmienność nastroju, senność, uczucie zawrotów głowy.
	Bardzo rzadko	Drżenie, mimowolne drgawki mięśni, napady padaczkowe.
	Nieznana	Allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość (hiperhydroza).
Zaburzenia oka	Często	Mioza (zwięźnienie źrenicy oka).
	Rzadko	Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs.
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacja, zaczerwienienie twarzy.
	Rzadko	Obniżone ciśnienie krwi, bradykardia, tachykardia, ogólne osłabienie (astenia), omdlenia i niewydolność serca.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Depresja oddechowa, skurcz oskrzeli.
	Bardzo rzadko	Duszność.
	Nieznana	Zespół ośrodkowego bezdechu sennego.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty (zwłaszcza na początku leczenia), zaparcia, anoreksja, dyspepsja i zaburzenia smaku.
	Niezbyt często	Suchość w ustach, kolka.
	Rzadko	Podwyższony poziom enzymów trzustkowych, zapalenie trzustki.
	Bardzo rzadko	Niedrożność jelit, ból brzucha.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Skurcz dróg żółciowych.
	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

	Nieznana	Skurcz zwieracza Oddiego.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pocenie się, reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, świąd.
	Bardzo rzadko	Inne reakcje skórne, takie jak wysypka (osutka) i obrzęk obwodowy (odwracalne po zakończeniu terapii). Morfina uwalnia histaminę i w konsekwencji może powodować pokrzywkę, inne reakcje skórne i świąd.
	Nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Skurcze mięśni, sztywność mięśni.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu, działanie antydiuretyczne, skurcz moczowodów.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Zespół odstawienia leku (abstynencji).

Zaburzenia psychiczne

Morfina wykazuje różne psychiczne działania niepożądane, które pod względem ciężkości i charakteru występują u poszczególnych pacjentów w różny sposób (w zależności od osobowości i czasu trwania terapii).

Zaburzenia oka

Mioza (zwięźlenie źrenicy oka) jest typowym objawem towarzyszącym.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów leczonych w warunkach intensywnej opieki medycznej zgłaszano niekardiogeny obrzęk płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

W celu uniknięcia mdłości i wymiotów morfina może być podawana razem z lekiem przeciwwymiotnym. Zaparcia można leczyć lekiem przeczyszczającym.

Zespół uzależnienia od leku i odstawienia (abstynencji)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznej i (lub) psychicznej zależności lub tolerancji na lek. Wielokrotne stosowanie produktu Oramorph może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4). W przypadku nagłego przerwania podawania leków opioidowych lub podania antagonistów opioidowych może dojść do wystąpienia zespołu odstawiennego, który może też czasami wystąpić między dawkami. Informacje na temat postępowania znajdują się w punkcie 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności, objawy grypopodobne, tachykardię i rozszerzenie źrenic. Objawy psychologiczne obejmują nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

Depresja oddechowa i niedociśnienie z zaburzeniami krążenia i postępującą śpiączką są oznakami przedawkowania; można ich uniknąć przez odpowiednie dawkowanie. U niemowląt mogą wystąpić napady drgawek.

W zależności od dawki, morfina prowadzi do depresji oddechowej i sedacji w różnym stopniu, od lekkiego zmęczenia do uczucia senności. Niewydolność oddechowa może prowadzić do śmierci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Objawami zatrucia morfiną i przedawkowania są odpowiednio: depresja oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc, mioza (zwięźlenie źrenicy oka) i niedociśnienie. W przypadku znacznego niedotlenienia źrenice są rozszerzone, występuje zahamowanie oddychania (częstość oddechów 2-4 na minutę), pacjent staje się cyjanotyczny.

W poważniejszych przypadkach może dojść do niewydolności krążenia i głębokiej śpiączki. Początkowo ciśnienie krwi pozostaje w normie, ale wyraźnie spada wraz z postępowaniem zatrucia. Utrzymujący się spadek ciśnienia krwi może spowodować wstrząs. Może wystąpić tachykardia, bradykardia i rabdomioliza. Temperatura ciała spada. Mięśnie szkieletowe rozluźniają się, od czasu do czasu mogą się pojawić napady uogólnione, szczególnie u dzieci. Niewydolność oddechowa lub powikłania takie jak obrzęk płuc mogą doprowadzić do zgonu.

Leczenie przedawkowania:

Wskazane jest przede wszystkim oczyszczenie dróg oddechowych i utrzymanie ich drożności, jak również wspomagana lub kontrolowana wentylacja.

W przypadku znacznego przedawkowania zaleca się podanie dożylnie 0,4-0,8 mg naloksonu. W razie potrzeby można powtórzyć podawanie w odstępach 2-3 minutowych lub zastąpić je wlewem 2 mg w 500 ml roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu dekstrozy (0,004 mg/ml). Częstość wlewu zależy od wcześniej podanych dawek i powinna być dostosowana do reakcji pacjenta. Ponieważ działanie naloksonu zanika po stosunkowo krótkim czasie (2-3 godziny), konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjenta aż do całkowitego powrotu spontanicznego oddechu.

Jednorazowa dawka naloksonu u dzieci wynosi 0,01 mg na kg masy ciała.

Nie należy podawać naloksonu, jeśli przedawkowanie morfiny nie powoduje klinicznie istotnej depresji oddechowej lub krążeniowej. Nalokson musi być podawany z najwyższą ostrożnością osobom o znanym lub podejrzewanym fizycznym uzależnieniu od morfiny. W takich przypadkach nagły lub pełny efekt antagonizacji działania opioidu może spowodować ostry zespół odstawienia.

Dalsze środki wspomagające (podawanie tlenu, leków wazopresyjnych, dożylna suplementacja objętościowa) są zależne od stanu pacjenta.

Płukanie żołądka powinno być wykonywane w ciągu pierwszych 2 godzin od przyjęcia morfiny i tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, naturalne alkaloidy opium, kod ATC: N02AA01.

Morfina wiąże się z określonymi receptorami znajdującymi się w OUN i w różnych narządach obwodowych. Wrażenie bólu i afektywna reakcja na ból są zmniejszane przez interakcję z receptorami OUN.

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy

Morfina ma działanie przeciwbólowe zależne od dawki. Może działać na zachowanie psychomotoryczne i prowokować, w zależności od dawek, uspokojenie lub pobudzenie. Morfina ma działanie przeciwkaszlowe, uspokajające i antydiuretyczne. Morfina działa depresyjnie na ośrodek oddechowy i ośrodek kaszlowy nawet w dawkach terapeutycznych. Działanie morfiny na ośrodek wymiotny (przez strefę chemoreceptora) oraz na opróżnianie żołądka nadaje jej zmienne właściwości wymiotne (może mieć działanie wymiotne przy podawaniu w mniejszych dawkach oraz u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali morfiny lub może mieć działanie przeciwwymiotne przy większych dawkach i powtarzanym podawaniu). Morfina powoduje zwężenie źrenic pochodzenia ośrodkowego, które może być również objawem przewlekłego zatrucia.

Działanie obwodowe

Zaparcie, skurcz zwieraczy dróg żółciowych, zwiększenie napięcia mięśniówki pęcherza moczowego i zwieraczy pęcherza, opóźnienie opróżniania żołądka z powodu zwężenia odźwiernika, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka i świąd w wyniku uwalniania histaminy, a u chorych na astmę skurcz oskrzeli, wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkową, a w konsekwencji wpływ na hormonalne działanie kortykosteroidów, hormonów płciowych, prolaktyny i hormonu antydiuretycznego. Możliwe jest wystąpienie objawów klinicznych w wyniku tych zmian hormonalnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym morfiny siarczan jest bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Bez względu na biodostępność morfiny wynosząca około 25% przypisywana jest znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie. Szczytowe stężenia w osoczu osiągane są po około 1 godzinie od podania roztworu morfiny.

Dystrybucja i biotransformacja:

Morfina przenika do tkanek; wysokie stężenia morfiny występują w nerkach, płucach, wątrobie i śledzionie; niższe stężenia występują w OUN. Objętość dystrybucji jest zgłaszana na poziomie od 1,0 do 4,7 l/kg.

Metabolizm zachodzi w jelitach i wątrobie, prowadząc do powstawania glukuronidów morfiny, z których aktywnym farmakologicznie jest prawdopodobnie 6-glukuronid morfiny. Morfina przechodzi przez barierę łożyskową i przenika do mleka matki. Zakłada się akumulację u dziecka.

Eliminacja:

Wydalenie następuje przede wszystkim przez nerki w postaci koniugatów, a okres półtrwania wynosi zazwyczaj 2 godziny. Odpowiada to klirensowi 21-27 ml/min/kg. U pacjentów w podeszłym wieku, ze zmienioną zdolnością wydalania, występują wyższe stężenia morfiny w osoczu. Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek mogą wykazywać wyższe stężenia glukuronidów morfiny w osoczu. Niewydolność wątroby może spowalniać metabolizm morfiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą badano u kilku gatunków po podaniu doustnym, dożylnym, dootrzewnowym, podskórnym i dokomorowym. Dla LD₅₀ oznaczono wartości około 500 mg/kg. Badania nad toksycznością dawki powtarzalnej nie wykazały reakcji toksycznych o znaczeniu klinicznym. Po przerwaniu podawania przewlekłego wystąpiły objawy odstawienia, które można sklasyfikować jako reakcje autonomiczne, somatyczno-motoryczne i behawioralne.

Badania przedkliniczne wykazały, że morfina wywołuje chromosomalne uszkodzenia komórek somatycznych oraz komórek zarodkowych u zwierząt. U samców szczurów zgłaszano zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomalne gamet. W przypadku ludzi można oczekiwać potencjału genotoksycznego. Nie przeprowadzono badań nad kancerogennością morfiny. Kilka badań wykazało jednak, że morfina może przyczyniać się do wzrostu guza.

W badaniach przedklinicznych morfina wykazywała potencjał teratogeny i powodowała m.in. uszkodzenia OUN podczas organogenezy. Dane pochodzące od ludzi nie potwierdzają występowania wad rozwojowych lub fetotoksyczności z powodu morfiny.

Nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków co do istotności danych wskazujących na zależną od morfiny supresję parametrów immunologicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu edetynian
Sodu benzoesan (E 211)
Kwas cytrynowy (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelkę należy przechowywać w zewnętrznym kartonie w celu ochrony przed światłem.
Nie należy przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III, zawierająca 20 ml roztworu doustnego, zamknięta zakrętką z HDPE zabezpieczającą przed dostępem dzieci wraz z zintegrowanym kroplomierzem z LDPE, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Tosco Romagnola
50018 Scandicci (FI)
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18/09/2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**

21/12/2023