

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

MST Continus 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem
MST Continus 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
MST Continus 60 mg tablete s produljenim oslobađanjem
MST Continus 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

MST Continus 10 mg: jedna tableta sadrži 10 mg morfinsulfata što odgovara 7,5 mg morfina.
MST Continus 30 mg: jedna tableta sadrži 30 mg morfinsulfata što odgovara 22,5 mg morfina.
MST Continus 60 mg: jedna tableta sadrži 60 mg morfinsulfata što odgovara 45 mg morfina.
MST Continus 100 mg: jedna tableta sadrži 100 mg morfinsulfata što odgovara 75 mg morfina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

MST Continus 10 mg: jedna tableta sadrži 90 mg bezvodne laktoze vidjeti točku 4.4.

MST Continus 30 mg: jedna tableta sadrži 70 mg bezvodne laktoze i 0,0004 mg boje sunset yellow FCF (E110) vidjeti točku 4.4.

MST Continus 60 mg: jedna tableta sadrži 40 mg bezvodne laktoze i 0,2296 mg boje sunset yellow FCF (E110) vidjeti točku 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti točku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

MST Continus 10 mg: filmom obložene tablete, zlatnosmeđe, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem, promjera oko 7,25 mm i debljine oko 4,35 mm, označene jačinom s jedne strane.
MST Continus 30 mg: filmom obložene tablete, tamnoljubičaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem, promjera oko 7,25 mm i debljine oko 4,35 mm, označene jačinom s jedne strane.
MST Continus 60 mg: filmom obložene tablete, narančaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem, promjera oko 7,25 mm i debljine oko 4,35 mm, označene jačinom s jedne strane.
MST Continus 100 mg: filmom obložene tablete, sive, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem, promjera oko 7,25 mm i debljine oko 4,35 mm, označene jačinom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ublažavanje jake boli koja zahtjeva dugotrajnu primjenu opioidnih analgetika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o jačini bolova, dobi bolesnika, prethodnom uzimanju analgetika i bolesnikovoj povijesti bolesti. Tablete MST Continus bolesnik uzima svakih 12 sati.

Odrasli

Kod bolesnika s jakim bolovima na koje nisu djelovali slabiji opiodi (npr. dihidrokodein) započinje se s dozom lijeka od 30 mg svakih 12 sati.

Bolesnici koji su prethodno uzimali oralni morfin s trenutnim oslobađanjem trebaju primiti jednaku ukupnu dnevnu dozu tableta MST Continus, ali podijeljenu u 12-satne intervale.

Pojačanje bolova zahtijevat će povećanu dozu lijeka. Ako je moguće, doza se povećava za 30-50% ovisno o potrebi. Ispravna doza za svakog pojedinog bolesnika jest ona doza koja je dovoljna za smirivanje bolova bez nuspojava ili s prihvatljivim nuspojavama tijekom svih 12 sati. Preporučuje se da se doza od 200 mg daje samo bolesnicima u kojih je već bilo učinjeno titriranje do stabilne analgetičke doze manjim dozama morfina ili drugim opioidnim pripravcima.

Bolesnicima koji dobiju tablete MST Continus umjesto parenteralnog pripravka morfina treba dati dovoljno veću dozu kako bi se kompenziralo smanjenje analgetičkog učinka zbog davanja oralnim putem. Obično je potrebno povećanje doze za 100%. U takvih bolesnika dozu treba individualno prilagoditi.

Pedijatrijska populacija

U djece s jakim bolovima izazvanim rakom preporučuje se početna doza između 0,2 i 0,8 mg morfina na kg tjelesne težine svakih 12 sati. Doza se titrira kao u odraslih.

Primjena u djece mlađe od 1 godine starosti je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Postoperativna bol

Ne preporučuje se uzimanje tableta MST Continus tijekom prva 24 sata postoperativno. Budući da morfin pogoršava motilitet crijeva ne smije se primjenjivati dok liječnik ne utvrdi normalan rad crijeva; poslije toga preporučuje se da liječnik izabere jedan od ovih načina doziranja:

- (a) tablete MST Continus u dozi od 20 mg svakih 12 sati za bolesnike lakše od 70 kg;
- (b) tablete MST Continus u dozi od 30 mg svakih 12 sati za bolesnike teže od 70 kg;
- (c) u starijih bolesnika može biti potrebno smanjenje doze;
- (d) ne preporučuje se primjena lijeka u djece.

Dodatno se po potrebi može davati parenteralni pripravak morfina imajući na umu ukupnu dozu morfina i produženo djelovanje morfina u obliku ovog pripravka s produljenim oslobađanjem.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, posebice u onih s teškim, potrebno je oprezno primjenjivati morfin. U takvih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze i pažljivo ju titrirati, budući da je eliminacija morfina izmijenjena.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, posebice u onih s teškim, potrebno je oprezno primjenjivati morfin. U bolesnika s cirozom potrebno je primjeniti nižu početnu dozu i pažljivo ju titrirati, budući da je metabolizam morfina izmijenjen.

Starije osobe

U starijih osoba potrebno je oprezno primjenjivati morfin. Liječenje je potrebno započeti nižom početnom dozom u odnosu na preporučenu početnu dozu za odrasle.

Način primjene

MST Continus tablete moraju se uzimati oralno, progutati cijele te se ne smiju lomiti, žvakati ili drobiti (vidjeti dio 4.4).

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom MST Continus, potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom MST Continus, preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

MST Continus se ne smije koristiti dulje nego što je potrebno.

4.3 Kontraindikacije

MST Continus tablete su kontraindicirane u bolesnika s:

- preosjetljivošću na morfin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- opstruktivnom bolesti dišnih putova
- teškom bronhalnom astmom
- respiratornom depresijom
- paralitičkim ileusom
- „akutnim abdomenom“
- ozljedom glave
- odgođenim pražnjenjem želuca
- akutnom jetrenom bolesti
- istodobnom primjenom inhibitora monoaminooksidaze ili unutar dva tjedna nakon prestanka njihove primjene

Ne preporučuje se primjena preoperativno ili unutar prva 24 sata postoperativno.

Djeca mlađa od jedne godine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

MST Continus tablete trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s:

- oslabljenom funkcijom disanja
- plućnim srcem u uznapredovalom stadiju
- srčanom insuficijencijom
- apnejom u spavanju
- istodobnom primjenom lijekova koji deprimiraju SŽS (vidjeti niže i dio 4.5)
- tolerancijom, fizičkom ovisnosti i ustezanjem (vidjeti niže)
- poremećajem uporabe opioida
- psihološkom ovisnošću, zlouporabom i poviješću zlouporabe tvari i/ili alkohola (vidjeti niže)
- akutnim alkoholizmom
- deliriumom tremensom
- povišenim intrakranijalnim tlakom
- hipotenzijom s hipovolemijom
- hipotiroidizmom
- adrenokortikalnom insuficijencijom
- konvulzivnim poremećajem
- bolešću žučnog sustava
- pankreatitisom
- hipertrofijom prostate
- teškim oštećenjem bubrežne funkcije
- teškim oštećenjem jetrene funkcije

- konstipacijom.

Tablete s produljenim oslobađanjem treba progutati cijele, ne smiju se lomiti, žvakati, otopiti ili zdrobiti. Primjena slomljenih, sažvakanih ili zdrobljenih tableta s produljenim oslobađanjem uzrokuje brzo otpuštanje i apsorpciju potencijalno fatalne doze morfina (vidjeti dio 4.9).

Kao i kod drugih narkotika, preporučuje se smanjenje doze u starijih osoba i bolesnika s hipotireoidizmom.

Respiratorna depresija

Primarni je rizik od prevelike doze opioida depresija disanja.

Poremećaji disanja povezani s spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a, koji je ovisan o dozi. Opioidi mogu također uzrokovati pogoršanje već postojeće apneje u spavanju (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) koja može biti opasna po život ili smrtonosna, prijavljena je povezano s liječenjem morfinom. Većina tih nuspojava pojavila se unutar prvih 10 dana liječenja. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima AGEP-a te im savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se kod njih pojave takvi simptomi.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te kožne reakcije, potrebno je prestati s primjenom morfina i razmotriti drugu terapiju.

Poremećaji jetre i žuči

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

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

Istodobna primjena morfina i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju morfina i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Oralna antitrombotična terapija inhibitorima P2Y₁₂

U prvom danu istodobnog liječenja inhibitorima P2Y₁₂ i morfinom uočeno je smanjeno djelovanje inhibitora P2Y₁₂ (pogledajte dio 4.5).

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu prouzročiti reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.

MST Continus tablete ne smiju se davati ako postoji mogućnost pojave paralitičkog ileusa. Ako se tijekom uzimanja posumnja na paralitički ileus, primjena MST Continus tableta mora se odmah prekinuti.

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida kao što je MST Continus mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost.

Ponavljana primjena lijeka MST Continus može dovesti do poremećaja uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka MST Continus može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća/sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom MST Continus i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Istodobna uporaba alkohola i MST Continusa može pojačati nuspojave MST Continusa; istodobna uporaba se stoga mora izbjegavati.

Kod zlouporaba oralnih oblika lijeka na način da ih se primjenjuje parenteralnim putem moguće je očekivati ozbiljne nuspojave koje mogu biti fatalne.

Morfin može sniziti prag podražaja za nastanak konvulzija u bolesnika s epilepsijom.

MST Continus treba koristiti s oprezom postoperativno i nakon abdominalnih operacija budući da morfin pogoršava motilitet crijeva te se ne smije primjenjivati dok liječnik ne utvrdi normalan rad crijeva. Ne preporučuje se uzimati MST Continus tablete preoperativno ili unutar prvih 24 sata postoperativno (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebno nastaviti primjenu tableta MST Continus nakon operativnog zahvata, dozu treba prilagoditi novim postoperativnim zahtjevima.

Moguća je hiperalgezija, posebno pri visokim dozama, koja ne reagira na daljnje povećanje doze morfinsulfata osobito se pojavljuje kod primjene velikih doza. U tom slučaju treba razmotriti smanjenje doze morfinsulfata ili zamjenu drugim opioidnim analgetikom.

Nije moguće utvrditi bioekvivalenciju između različitih pripravaka morfina s produljenim oslobađanjem. Stoga treba naglasiti da se bolesnicima kojima se jednom odredi odgovarajuća terapijska doza tableta MST Continus ne smiju tablete zamijeniti drugim lijekom koji sadrži morfin ili drugim opioidnim analgetikom sa sporim, dugotrajnim ili produljenim oslobađanjem, a bez ponovnog titriranja i kliničke procjene.

Akutni sindrom prsnog koša u bolesnika s bolešću srpastih stanica

Zbog moguće povezanosti između akutnog sindroma prsnog koša i primjene morfina u bolesnika s bolešću srpastih stanica koji su tijekom vazookluzivne krize liječeni morfinom potrebno je pomno praćenje zbog moguće pojave simptoma akutnog prsnog sindroma.

Smanjena razina spolnih hormona i povišena razina prolaktina

Opioidi mogu djelovati na hipotalamo-pituitarno-adrenalnu ili -gonadalnu os. Moguće je uočiti neke promjene koje uključuju povišenje razine prolaktina u serumu, sniženje razine kortizola, estrogena i testosterona u plazmi te izrazito niske ili normalne razine ACTH, LH ili FSH. Zbog tih hormonskih promjena mogu biti izraženi klinički simptomi. Simptomi uključuju smanjenje libida, impotenciju ili amenoreju.

Rifampicin može smanjiti koncentracije morfina u plazmi. Tijekom i nakon liječenja rifampicinom treba pratiti analgetski učinak morfina te prilagoditi doze.

Pomoćne tvari

Tablete MST Continus u dozi od 10, 30, i 60 mg sadrže laktozu te ih bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tablete MST Continus u dozi od 30 i 60 mg sadrže boju sunset yellow FCF (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Morfin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju druge depresore središnjeg živčanog sustava, koji uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine i druge lijekove za smirenje), antiepileptike (uključujući gabapentinoide, npr. gabapentin ili pregabalin), opće anestetike (uključujući barbiturate) antipsihotike (uključujući fenotiazine), antidepresive, centralno djelujuće antiemetike i alkohol. Ako se ti lijekovi uzimaju u kombinaciji s uobičajenim dozama morfina, mogu nastati interaktivni učinci koji dovode do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije ili kome.

Istodobna uporaba alkohola i MST Continusa može pojačati farmakodinamičke učinke MST Continusa; istodobna uporaba se stoga mora izbjegavati.

Morfin pojačava djelovanje mišićnih relaksansa i antihipertenziva.

Cimetidin inhibira metabolizam morfina.

Poznato je da istodobna primjena inhibitora monoaminooksidaze i opioidnih analgetika može izazvati eskcitaciju ili depresiju središnjeg živčanog sustava izazivajući hipertenzivnu ili hipotenzivnu krizu. Morfin se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorima monoaminooksidaze ili unutar najmanje dva tjedna od takvog liječenja.

Rifampicin može smanjiti koncentraciju morfina u plazmi.

Odgođena ili smanjena izloženost oralnoj antitrombotičnoj terapiji inhibitorima P2Y12 uočena je kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom liječenih morfijem. Ta se interakcija može povezati sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom te vrijedi i za druge opioide. Klinička relevantnost nije poznata, no podaci ukazuju na mogućnost smanjenog djelovanja inhibitora P2Y12 kod pacijenata istodobno liječenih morfijem i inhibitorom P2Y12 (pogledajte dio 4.4). Kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, kojima se ne može uskratiti morfin i kod kojih se brza inhibicija P2Y12 smatra neophodnom, potrebno je razmotriti parenteralnu primjenu inhibitora P2Y12.

Iako nema farmakokinetičkih podataka o istodobnoj primjeni ritonavira s morfinom, ritonavir inducira jetrene enzime odgovorne za glukuronidaciju morfin sulfata što bi moglo dovesti do smanjenja koncentracije morfina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ovog lijeka se ne preporučuje tijekom trudnoće i porođaja jer je moguća depresija disanja u novorođenčeta. Primjena je lijeka moguća tek nakon pažljive procjene moguće koristi primjene za majku u odnosu na moguće rizike primjene za dijete.

Potreban je nadzor novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće primale opioidne analgetike kako bi se uočili znakovi neonatalnog sindroma ustezanja (apstinencijski sindrom). Liječenje može uključivati primjenu opioida i potpurnu skrb.

Dojenje

Primjena morfina tijekom dojenja se ne preporučuje jer se morfin izlučuje u majčino mlijeko.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MST Continus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Morfin može u različitoj mjeri utjecati na bolesnikove reakcije ovisno o dozi i osjetljivosti. Ako utjecaj postoji, bolesnik ne smije upravljati vozilima ni strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $<1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$); vrlo rijetko ($<1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: preosjetljivost

Nepoznato: anafilaktička ili anafilaktoidna reakcija

Psihijatrijski poremećaji

Često: konfuzija, insomnija

Manje često: promjene raspoloženja, euforija, agitacija, halucinacije

Nepoznato: ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.4), disforija, poremećaji mišljenja

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja, somnolencija, nehotične kontrakcije mišića

Manje često: sinkopa, konvulzije, parestezije, pojačan tonus mišića, mioklonus

Nepoznato: alodinija, hiperalgezija (vidjeti dio 4.4.), hiperhidroza

Poremećaji oka

Manje često: oštećenje vida

Nepoznato: mioza

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije

Nepoznato: bradikardija

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija, crvenilo lica uz osjećaj vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam, respiratorna depresija, edem pluća

Nepoznato: smanjeno kašljanje, sindrom centralne apneje u spavanju

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina, konstipacija

Često: povraćanje, suha usta, bol u abdomenu, anoreksija

Manje često: dispepsija, ileus, promjene okusa

Nepoznato: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih enzima

Nepoznato: bol u žuči, egzacerbacija pankreatitisa, spazam Oddijeva sfinktera

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačano znojenje, osip

Manje često: urtikarija

Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: urinarna retencija

Nepoznato: spazam mokraćovoda

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija, amenoreja, smanjen libido

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenična stanja, svrbež

Manje često: malaksalost, periferni edemi

Nepoznato: razvoj tolerancije, sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom), neonatalni sindrom ustezanja

Ovisnost o lijeku i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Ponavljana primjena lijeka MST Continus može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti ili tolerancije. Apstinencijski sindrom može se izazvati ako se primjena opioida naglo prekine ili se primjenjuju antagonisti opioida, a ponekad može nastupiti između doza. Za liječenje vidjeti 4.4.

Fizički simptomi ustezanja uključuju: bolove u tijelu, tremor, sindrom nemirnih nogu, proljev, 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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

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

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje morfinom može se očitovati kao depresija disanja, jaka pospanost koja napreduje do stupora ili kome, aspiracijska pneumonija, sužavanja zjenica, rabdomiolize koja napreduje do zatajenja bubrega, mišićno koštane mlatavosti, bradikardije, hipotenzije i smrti. Moguća je smrt zbog zatajenja disanja. Čisti opioidni antagonisti su specifični antidoti koji poništavaju učinke predoziranja opioidima.

Pri predoziranju morfinom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Liječenje bolesnika predoziranih morfinom:

Najprije treba uspostaviti prohodnost dišnih putova bolesnika i uvesti potpomognutu ili kontroliranu ventilaciju.

U slučaju težeg predoziranja primijenite 0,8 mg naloksona intravenski. Ako je potrebno, davanje ponovite u razmacima od 2 do 3 minute ili dajte infuziju od 2 mg naloksona u 500 ml fiziološke otopine ili 5%-tne dekstroze (0,004 mg/ml).

Infuzija mora teći brzinom koja je uvjetovana prethodno danim bolusnim dozama i biti u skladu s bolesnikovim odgovorom. No, kako je trajanje učinka naloksona relativno kratko, bolesnika treba brižljivo pratiti dok se sigurno ponovno ne uspostavi spontano disanje. Lijek će se iz tableta MST Continus dalje oslobađati i povećavati količinu morfina do 12 sati nakon uzimanja pa tome treba prilagoditi liječenje bolesnika predoziranog morfinom.

Pri blažem predoziranju dajte intravenski 0,2 mg naloksona uz povećanje doze za 0,1 mg svake 2 minute ako to bude potrebno.

Nalokson se ne smije davati ako nema klinički značajne respiratorne ili cirkulatorne depresije izazvane predoziranjem morfina. Osobama za koje je poznato ili se sumnja da su fizički ovisne o morfinu nalokson se mora davati oprezno. U takvim slučajevima nagli i potpuni prestanak opioidnih učinaka može izazvati akutni sindrom ustezanja.

Može se javiti potreba za pražnjenjem želučanog sadržaja u cilju odstranjenja neapsorbiranog lijeka, posebno kad se uzima pripravak s produljenim oslobađanjem.

Drobljenje i uzimanje sadržaja oblika s kontroliranim oslobađanjem uzrokuje otpuštanje morfina u izravnom obliku; to može uzrokovati fatalno predoziranje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Morfin djeluje agonistički na opijatne receptore u SŽS-u, posebno na receptore μ i nešto slabije na receptore κ . Smatra se da su receptori μ posrednici u supraspinalnoj analgeziji, respiratornoj depresiji i euforiji, a receptori κ u spinalnoj analgeziji, miozi i sedaciji. Morfin nema antagonističko djelovanje.

Središnji živčani sustav

Osnovna su djelovanja morfina analgezija i sedacija. Morfin uzrokuje depresiju disanja neposrednim djelovanjem na respiratorne centre u moždanom deblu.

Morfin suzbija refleks kašlja neposrednim djelovanjem na centar za kašalj u produženoj moždini. Antitusični učinak može se javiti kod doza manjih od uobičajnih za analgeziju. Morfin uzrokuje miozu, čak i u potpunom mraku. Sužene zjenice znak su predoziranja narkotikom, ali nisu patognomonične (npr. mogu se također pojaviti kod pontinih lezija hemoragijske ili ishemičke naravi). Izražena midrijaza češća je od mioze kod predoziranja morfinom uz hipoksiju.

Probavni sustav i ostali glatki mišići

Morfin uzrokuje smanjenje motiliteta crijeva te povećanje tonusa glatkih mišića u antrumu želuca i dvanaesnika. Probava je usporena u tankom crijevu, a propulzivne kontrakcije su smanjene. Peristaltika je smanjena u debelom crijevu dok je tonus povećan do te mjere da uzrokuje grčeve i zatvor. Morfin načelno pojačava tonus glatkih mišića, posebno želučanog i bilijarnog sfinktera. Morfin može potaknuti spazam Oddijevog sfinktera, zbog čega raste tlak u žučnom sustavu.

Krvožilni sustav

Morfin može uzrokovati oslobađanje histamina uz koje se može javiti periferna vazodilatacija. Zbog oslobađanja histamina i/ili periferne vazodilatacije mogu se javiti svrbež, osip, crvenilo uz osjećaj vrućine, crvenilo očiju, znojenje i/ili ortostatska hipotenzija.

Endokrini sustav

Vidjeti dio 4.4.

Druga farmakološka djelovanja

U ispitivanjima in vitro i na životinjama utvrđena su razna djelovanja prirodnih opioda, kakav je morfin, na stanice imunološkog sustava; međutim nije poznata klinička značajnost ovih nalaza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Morfin se dobro apsorbira iz tableta MST Continus pa su u pravilu vršne koncentracije u plazmi postignute 1-6 sati poslije primjene. Raspoloživost je potpuna u usporedbi s ekvivalentnom dozom oralne otopine s brzim oslobađanjem.

Distribucija

Morfin je relativno hidrofilan te stoga ima manji volumen distribucije u usporedbi s većinom drugih opioda. Promatranjem podataka o koncentraciji u krvi naspram podataka o vremenu uočena je spora ali opsežna distribucija kroz tijelo. Približno 25-35% morfina se veže na bjelančevine, a faktori koji utječu na vezanje na bjelančevine će imati malen utjecaj na farmakodinamička svojstva. Oko 1% ukupnog morfina može biti prisutno u majčinom mlijeku. Ispitivanja su pokazala da astenija može umanjiti distribuciju morfina.

Biotransformacija

Morfin u značajnoj mjeri podliježe učinku prvoga prolaza, čija je posljedica manja bioraspoloživost u usporedbi s ekvivalentnom intravenskom ili intramuskularnom dozom. Glavni metaboliti nastaju glukuronidacijom pri čemu nastaje morfin 3-glukuronid (približno 45% doze) i morfin 6-glukuronid (oko 5% doze) koji je aktivni metabolit. Ostali manje značajni metaboliti su normorfin, normorfin-3-glukuronid, morfin-3,6-diglukuronid, morfin eter sulfat i normorfin glukuronidi. Morfin se također metabolizira u bubrežima i intestinalnoj mukozi.

Eliminacija

Metaboliti morfin-3-glukuronid i morfin-6-glukuronid izlučuju se bubrežnim putem. Ti se metaboliti izlučuju također putem žuči i mogu biti hidrolizirani i ponovo apsorbirani.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je glavni metabolički put morfina kroz jetru, potreban je poseban oprez prilikom propisivanja lijeka bolesnicima s teškim oštećenjem jetre. Uzrok povećanja klirensa je većinom protok krvi kroz jetru, a ne kapacitet jetrenih enzima za metaboliziranje morfina. Stoga će lijekovi ili drugi čimbenici koji utječu na aktivnost jetrenih enzima manje utjecati na klirens morfina, ali je i dalje moguć utjecaj na bioraspoloživost doza lijeka primijenjenih oralno. Također vidjeti dio 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Iako je izlučivanje nepromijenjenog morfina putem bubrega minimalno, eliminacija putem bubrega služi kao glavni put za metabolite glukuronida te je stoga potrebno posebno razmatranje kada se propisuje bolesnicima s oštećenjem bubrega. Također vidjeti dio 4.2.

Stariji

Stariji bolesnici imaju niži klirens morfina u usporedbi s mlađim bolesnicima. Treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili frekvencije doze (vidjeti dio 4.2).

Linearnost / nelinearnost

Farmakokinetika morfina je linearna u vrlo širokom rasponu doza.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod mužjaka štakora zabilježena je smanjena plodnost i oštećenje kromosoma u gametama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

MST Continus 10 mg:

Jezgra tablete s produljenim oslobađanjem:

laktoza, bezvodna
hidroksietilceluloza
cetostearilni alkohol
magnezijev stearat
talk

Ovojnica tablete s produljenim oslobađanjem:

polivinilni alkohol – djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

MST Continus 30 mg:

Jezgra tablete s produljenim oslobađanjem:

laktoza, bezvodna
hidroksietilceluloza
cetostearilni alkohol
magnezijev stearat
talk

Ovojnica tablete s produljenim oslobađanjem:

hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
sunset yellow FCF (E110)
indigo karmin (E132)
eritrozin (E127)

MST Continus 60 mg:

Jezgra tablete s produljenim oslobađanjem:

laktoza, bezvodna
hidroksietilceluloza

<u>Ovojnica tablete s produljenim oslobađanjem:</u>	cetostearilni alkohol magnezijev stearat talk hipromeloza (E464) makrogol 400 titanijev dioksid (E171) kinolinsko žuto (E104) sunset yellow FCF (E110) eritrozin (E127)
MST Continus 100 mg: <u>Jezgra tablete s produljenim oslobađanjem:</u>	hidroksietilceluloza cetostearilni alkohol magnezijev stearat talk
<u>Ovojnica tablete s produljenim oslobađanjem:</u>	hipromeloza (E464) makrogol 400 titanijev dioksid (E171) indigo karmin (E132) željezov oksid žuti (E172) željezov oksid crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) i 60 (6 x 10) tableta u PVdC/PVC//Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Beč, Austrija

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MST Continus 10 mg: HR-H-863692829
MST Continus 30 mg: HR-H-113395944
MST Continus 60 mg: HR-H-734333555
MST Continus 100 mg: HR-H-448781299

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. studenoga 2024.