

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MST Continus 30 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
MST Continus 60 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
MST Continus 100 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivom je: morfinium-sulfát

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 30 mg morfinium-sulfátu.
Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 60 mg morfinium-sulfátu.
Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 100 mg morfinium-sulfátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

MST Continus 30 mg:

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 70,0 mg laktózy a oranžovú žlt'.

MST Continus 60 mg:

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 40,0 mg laktózy a oranžovú žlt'.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s riadeným uvoľňovaním

MST Continus 30 mg sú tmavopurpurové bikonvexné filmom obalené tablety, označené obsahom miligramov liečiva.

MST Continus 60 mg sú oranžové bikonvexné filmom obalené tablety, označené obsahom miligramov liečiva.

MST Continus 100 mg sú sivé bikonvexné filmom obalené tablety, označené obsahom miligramov liečiva.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tablety MST Continus sú indikované dospelým a dospievajúcim od 12 rokov na liečbu silnej a úpornej bolesti, vyžadujúcej si liečbu opioidnými analgetikami. Tablety sa používajú aj na tlmenie silnej pooperačnej bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa začína morfinom (tablety alebo roztok) v liekovej forme bez predĺženého uvoľňovania, aby sa stanovila dávka potrebná na primeraný manažment bolesti. Pacient sa potom prevedie na ekvivalentnú dávku lieku MST Continus. Perzistujúca bolesť (prelomová bolesť) sa musí liečiť liekovou formou bez predĺženého uvoľňovania (tablety alebo roztok).

Dospelí

Zvyčajná počiatočná dávka je 10-30 mg každých 12 hodín. U pacientov, nastavených predtým na morfin s okamžitým uvoľňovaním, sa podáva rovnaká denná dávka avšak rozdelená na 12-hodinové intervaly.

Deti staršie ako 12 rokov so silnou bolesťou nádorového pôvodu

Počiatočná dávka je v rozmedzí 0,2 – 0,8 mg/kg každých 12 hodín. Titrácia dávky musí byť nastavená rovnakým spôsobom ako u dospelých.

MST Continus 30 mg – 1 tableta s riadeným uvoľňovaním 2-krát denne (zodpovedá 45,2 mg morfinu/denne)

MST Continus 60 mg – 1 tableta s riadeným uvoľňovaním 2-krát denne (zodpovedá 90,4 mg morfinu/denne)

MST Continus 100 mg – 1 tableta s riadeným uvoľňovaním 2-krát denne (zodpovedá 150,6 mg morfinu/denne)

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, alebo s podozrením na spomalenú pasáž zažívacím traktom sa musí MST Continus podávať zvlášť opatrne.

Starší pacienti

Starší pacienti (zvyčajne nad 75 rokov) a pacienti v zlej fyzickej kondícii môžu reagovať na morfinium-sulfát citlivejšie. Väčšia pozornosť je potrebná pri titracii dávky a/alebo je potrebný dlhší interval medzi dávkami. Ak je to potrebné, možný je aj prechod na nižšiu dávku.

Deti

Všeobecným pravidlom je, že MST Continus pri dávke 100 mg nie je vhodný pre deti mladšie ako 12 rokov, pretože obsah liečiva je veľmi vysoký. Nie sú ani dostatočne zdokumentované skúsenosti s používaním lieku MST Continus u detí mladších ako 12 rokov.

Liečba pooperačnej bolesti

Neodporúča sa podávať tablety MST Continus počas prvých 24 hodín po operačnom zákroku, resp. kým sa u pacienta nedosiahne normálna funkcia čriev.

Neskôr je odporúčené nasledovné dávkovanie:

- u pacientov pod 70 kg - MST Continus 20 mg každých 12 hodín
- u pacientov nad 70 kg - MST Continus 30 mg každých 12 hodín
- u pacientov staršieho veku je potrebná redukcia dávky
- v detskom veku sa pooperačné podávanie lieku MST Continus neodporúča.

Ak je to potrebné na zvládnutie bolesti, je možné súčasne podávať aj parenterálny morfin, ale treba brať do úvahy dlhodobý účinok morfinium-sulfátu v tabletách MST Continus.

Špeciálne informácie pre titraciu dávky

Pri iniciálnej titracii dávky sa má použiť liek s okamžitým uvoľňovaním morfinu. Pre nové nastavenie dávky sa má použiť lieková forma s nižším obsahom liečiva, kde je to potrebné, možná je kombinácia s už existujúcou liečbou tabletami s riadeným uvoľňovaním.

Pacienti, u ktorých sa zmenila liečba z parenterálneho morfinu na morfin s riadeným uvoľňovaním, sa musia liečiť obozretne, je potrebné vziať do úvahy interindividuálnu zmenu citlivosti, t.j. denná potreba nesmie byť nadhodnotená.

U pacientov so silnou bolesťou sa má zvyčajne začínať dávkou 10 – 30 mg morfinium-sulfátu každých 12 hodín, nižšia iniciálna dávka sa má použiť u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (< 70 kg).

Ak sa príznaky bolesti zhoršujú, potrebná je vyššia dávka morfinium-sulfátu. Za individuálne optimálnu dávku sa považuje dávka, ktorou sa dosiahne kontrola bolesti počas 12 hodín bez vedľajších účinkov alebo s vedľajšími účinkami.

Vo všeobecnosti cieľom je aplikovať dostatočnú dávku, kým v jednotlivých prípadoch je cieľom najnižšia účinná analgetická dávka.

V liečbe chronickej bolesti sa uprednostňuje dávkovanie podľa fixnej časovej schémy. U pacientov, ktorým sa aplikovala iná dodatočná liečba bolesti (napr. chirurgický zákrok, blokáda plexu), sa po zákroku musí dávka nanovo stanoviť.

Spôsob podávania:

Perorálne každých 12 hodín.

Tablety s riadeným uvoľňovaním sa musia prehltnúť celé, nerozhryzené, nerozdrvené alebo neprepolené a zapijú sa dostatočným množstvom tekutiny. Nemusia sa užívať pri jedle, odporúča sa ich užívanie ráno a večer.

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby liekom MST Continus sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti.

Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom zhodnotiť potrebu pokračujúcej liečby, zvážiť jej prerušenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu liekom MST Continus, môže byť vhodné postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo symptómom z vysadenia. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, znášanlivosti a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Povaha a trvanie liečby

Trvanie liečby určí lekár podľa symptómov bolesti. MST Continus sa nemá používať dlhšie, ako je nevyhnutné. Ak je v dôsledku povahy a intenzity bolesti liečba bolesti liekom MST Continus potrebná dlhšiu dobu, nutné sú dôsledné kontroly (napr. počas liečby prelomovej bolesti) v pravidelných krátkych intervaloch, aby sa zistilo, či je liečba klinicky potrebná a v akom rozsahu. Ak je to vhodné, môže sa nastaviť vhodnejšie dávkovanie. U stavov chronickej bolesti sa uprednostňuje pevne stanovený dávkovací režim.

4.3 Kontraindikácie

MST Continus je kontraindikovaný u pacientov:

- so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažné nedostatočne kontrolované obštrukčné ochorenie pľúc
- akútna bronchiálna astma
- závažná respiračná depresia s hypoxiou a/alebo hyperkapniou
- paralytický ileus a riziko jeho rozvoja
- poranenie hlavy a zvýšený vnútrolebečný tlak
- intoxikácia alkoholom
- akútne hnačkové ochorenia, ako je napríklad pseudomembranózna kolitída alebo hnačka spôsobená otravou

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tablety MST Continus sa majú podávať s opatrnosťou pacientom:

- so závažným poškodením dýchacích funkcií,
- s respiračnou depresiou (pozri nižšie),
- so závažným cor pulmonale,
- so spánkovým apnoe,
- užívajúcim lieky tlmiace centrálny nervový systém (pozri nižšie a časť 4.5),
- užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (IMAO, pozri nižšie a časť 4.5),
- s toleranciou, fyzickou závislosťou pri vysadení lieku (pozri nižšie)
- s poruchou používania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD),
- s psychickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie),
- s poruchou vedomia,
- s hypotenziou v spojení s hypovolémiou,
- s hyperpláziou prostaty spojenou s absenciou reziduálneho moču (riziko prietrže močového mechúra v dôsledku retencie moču),
- so stenózou močových ciest alebo kolika,
- s ochorením žlčových ciest,
- s obštrukčným a zápalovým ochorením čriev,
- s feochromocytómom,
- s pankreatitídou,
- so závažnou poruchou funkcie obličiek,
- so závažnou poruchou funkcie pečene,
- s hypotyreózou,
- s epilepsiou alebo zvýšeným sklonom ku kŕčom,
- s akútnym bruchom,
- so zápchou,
- u oslabených pacientov,
- u pacientov v šoku,
- so srdcovou arytmiou,
- s myasténiou gravis,
- so zníženou funkciou pečene a obličiek,
- aditívny tlmivý účinok s alkoholom.

Respiračná depresia

Primárne riziko prebytku opioidov je útlm dýchania.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvažte zníženie celkovej dávky opioidov.

Závažné nežiaduce kožné reakcie (SCAR)

V súvislosti s liečbou morfinom bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktorá môže byť život ohrozujúca alebo smrteľná. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvých 10 dní liečby. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch AGEP a poučiť ich, aby v prípade výskytu takýchto príznakov vyhľadali lekársku pomoc.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto kožné reakcie, morfin sa má vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Morfin môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača, čím sa zvýši intrabiliárny tlak a zvýši sa riziko príznakov žlčových ciest a pankreatitídy.

Súbežné užívanie liekov tlmiacich CNS

Súbežné použitie lieku MST Continus a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní lieku MST Continus súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. Preto sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Morfín sa má podávať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalgézia, ktorá neodpovedá na ďalšie zvýšenie dávky morfinium-sulfátu. Môže byť potrebné znížiť dávku morfinium-sulfátu alebo zmeniť opioid.

Porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je napríklad MST Continus, sa môže rozvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Opakované používanie lieku MST Continus môže viesť k poruche používania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie lieku MST Continus môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. závažnou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

Pred začatím liečby liekom MST Continus a počas liečby sa s pacientom majú dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavujú, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné, aby sa sledovali prejavy správania s cieľom získať liek (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

Aby sa zabezpečilo zachovanie predĺženého účinku, tablety sa musia prehltnúť celé, nesmú sa prelomiť, rozžuť alebo rozdrviť. Použitie prelomených, rozžutých alebo rozdrvených tabliet má za následok rýchle uvoľňovanie liečiva a absorpciu potenciálne letálnych dávok morfinium-sulfátu (pozri časť 4.9).

Prázdna matrica tablety môže byť viditeľná v stolici.

MST Continus je len na perorálne užívanie. Vzhľadom na obsah zložiek (hlavne mastenca) parenterálne zneužitie lieku MST Continus môže viesť k závažným, potenciálne letálnym nežiaducim účinkom (napr. *pulmonálnemu granulómu*).

Akútny hrudný syndróm (acute chest syndrome, ACS) u pacientov s ochorením kosáčikovitých buniek (sickle cell disease, SCD)

Vzhľadom na možnú súvislosť medzi ACS a použitím morfinu u pacientov s SCD liečených morfinium-sulfátom počas vazookluzívnej krízy je potrebné starostlivé monitorovanie príznakov ACS.

Antiagregačná liečba perorálnym inhibítorom P2Y₁₂

Počas prvého dňa súbežnej liečby inhibítorom P2Y₁₂ a morfinom bola pozorovaná znížená účinnosť liečby inhibítorom P2Y₁₂ (pozri časť 4.5).

Hlásenia poukazujú na to, že vznik psychologickej závislosti je zriedkavý, keď sa morfinium-sulfát používa podľa odporúčenia na manažment bolesti. Nie sú však dostupné údaje na stanovenie skutočnej psychologickej závislosti u pacientov s chronickou bolesťou.

Znížená hladina pohlavných hormónov a zvýšená hladina prolaktínu

Dlhodobé používanie opioidných analgetík môže súvisieť so zníženou hladinou pohlavných hormónov a zvýšenou hladinou prolaktínu. K príznakom patrí znížené libido, impotencia alebo amenorea.

Aplikácia lieku MST Continus pred chirurgickým zákrokom alebo počas nasledujúcich 24 hodín sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko vzniku ilea alebo respiračnej depresie v porovnaní s jednotlivcami, u ktorých sa nevykonala chirurgická intervencia.

Vzhľadom na analgetický účinok môže morfinium-sulfát maskovať závažné intra-abdominálne komplikácie ako je napr. perforácia čriev.

Pri podozrení na paralytický ileus počas podávania tabliet MST Continus je nevyhnutné prerušiť liečbu.

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. Príznaky adrenálnej insuficiencie môžu zahŕňať napr. nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla, únavu, slabosť, závrat, alebo nízky krvný tlak.

Pacientom s adrenokortikálnou insuficienciou (napr. Addisonova choroba) sa musí monitorovať plazmatická koncentrácia kortizolu, keď je to potrebné, nahradiť kortikoidmi.

Vzhľadom na mutagénne vlastnosti morfinium-sulfátu sa toto liečivo môže aplikovať mužom a ženám v reprodukčnom veku jedine vtedy, ak používajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Nie je možné zaistiť bioekvivalenciu medzi liekmi s riadeným uvoľňovaním obsahujúcimi morfinium-sulfát vyrábanými rôznymi výrobcami. Treba zdôrazniť, že pacient, u ktorého sa zistila účinná dávka pre MST Continus, nemôže začať užívať novú liekovú formu potentného opioidného analgetika od iného výrobcu (pomalé, retardované alebo riadené uvoľňovanie) bez retitracie dávky a klinického zhodnotenia.

Rifampicín môže znížiť plazmatické koncentrácie morfinium-sulfátu. Počas liečby a po liečbe rifampicínom je potrebné monitorovať analgetický účinok morfinium-sulfátu a upraviť dávky morfinium-sulfátu.

Morfinium-sulfát môže znižovať prah záchvatov u pacientov s epilepsiou.

Opioidy môžu ovplyvniť osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-pohlavné žľazy. Zmeny, ktoré možno pozorovať zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu, zníženie kortizolu a testosterónu v plazme.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou by nemali užívať tento liek.

MST Continus 30 mg a 60 mg obsahuje farbivo oranžovú žlt' (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Je potrebné vziať do úvahy nasledovné interakcie tohto lieku:

Súbežné použitie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Morfín sa má používať opatrne u pacientov, ktorí súbežne dostávajú iné látky tlmiace centrálnu nervovú sústavu, ako sú iné opioidy, anxiolytiká, sedatíva a hypnotiká (vrátane benzodiazepínov), antiepileptiká (vrátane gabapentidoidov, napr. pregabalin alebo gabapentín), všeobecné anestetiká (vrátane barbiturátov), antipsychotiká (vrátane fenotiazínov), iné trankvilizéry, antidepresíva, centrálne pôsobiace antiemetiká, svalové relaxanty, antihypertenzíva a alkohol. Interaktívne účinky vedúce k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokkej sedácii alebo kóme môžu nastať, ak sa tieto lieky užívajú v kombinácii s obvyklými dávkami morfinu.

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky lieku MST Continus; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Lieky s anticholinergickým účinkom (napr. psychotropné lieky, antihistaminiká, antiemetiká, lieky na Parkinsonovu chorobu) môžu zvýšiť anticholinergické nežiaduce účinky opioidov (napr. obstipácia, sucho v ústach alebo poruchy močenia).

Cimetidín a iné lieky negatívne ovplyvňujúce metabolizmus pečene môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu morfinium-sulfátu v dôsledku inhibície metabolizmu.

Morfinium-sulfát môže zosilniť účinok svalových relaxancií.

Život ohrozujúce interakcie ovplyvňujúce centrálny nervový systém, respiračné a cirkulačné funkcie boli hlásené pri premedikácii inhibítormi monoaminoxidázy (MAO inhibítory) a podaním opioidu petidín v období kratšom ako dva týždne. Podobné interakcie sa nedajú vylúčiť ani v prípade morfinium-sulfátu. Morfinium-sulfát sa má podávať s opatnosťou súčasne s MAO inhibítormi alebo v období dvoch týždňov od liečby MAO inhibítormi.

Súčasné užitie rifampicínu môže zoslabiť účinok morfinium-sulfátu.

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom liečených morfinom bola pozorovaná oneskorená a znížená expozícia perorálnou antiagregačnou liečbou inhibítorom P2Y12. Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a môže sa týkať aj iných opioidov. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú potenciál zníženej účinnosti inhibítora P2Y12 u pacientov, ktorým sa súčasne podáva morfin a inhibítor P2Y12 (pozri časť 4.4). U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorým nie je možné vysadiť morfin a rýchla inhibícia P2Y12 sa považuje za veľmi dôležitú, je možné zvážiť použite parenterálneho inhibítora P2Y12.

Pri súbežnej liečbe pacientov, ktorí sú nastavení na liečbu čistým opioidom, agonistom, je potrebná opatnosť, ak sa podáva s opioidným analgetikom, zmiešaným agonistom/antagonistom (napr. buprenorfin, nalbufin, pentazocín), pretože môže dôjsť k vyššiemu riziku nežiaducich účinkov a pri kombinácii s parciálnymi alebo úplnými antagonistami aj k poklesu účinnosti.

Morfinium-sulfát môže potencovať účinok antihypertenzív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V prípade tehotných alebo dojčiacich pacientiek je nutné vyhnúť sa užívaniu tohto lieku, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že morfin môže znižovať plodnosť. (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

Gravidita

Nie sú žiadne dostatočné údaje hodnotiace potenciálne teratogénne riziko. Existujú údaje o možnom vzťahu k zvýšenej frekvencii výskytu inguinálnej hernie. Morfinium-sulfát prechádza cez placentu. Štúdie na zvieratách odhalili potenciál pre negatívny vplyv na plod počas gravidity (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa morfinium-sulfát môže podávať v gravidite len vtedy, ak prínos pre matku jednoznačne prevyšuje riziko pre dieťa.

Vzhľadom na mutagénne vlastnosti morfinium-sulfátu sa liek môže podávať mužom a ženám vo fertilnom veku jedine vtedy, ak používajú spoľahlivú antikoncepciu.

Pri dlhodobom užívaní morfinium-sulfátu počas gravidity sú známe abstinenčné syndrómy u novorodencov. Novorodencov, ktorých matky užívali počas gravidity opioidné analgetiká, je potrebné monitorovať z hľadiska prejavov neonatálneho abstinenčného syndrómu. Liečba môže zahŕňať opioid a podpornú starostlivosť.

Pôrod

Morfinium-sulfát môže predĺžiť alebo skrátiť trvanie pôrodu. Novorodenci, ktorých matky užívali počas pôrodu opioidné analgetiká, sa musia monitorovať na symptómy respiračnej depresie alebo abstinenčné symptómy a ak je to nevyhnutné, je potrebné im podať špecifické antagonisty opioidov.

Dojčenie

Morfinium-sulfát prechádza do materského mlieka, kde dosahuje vyššie koncentrácie ako v plazme matky. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu morfinium-sulfátom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Morfinium-sulfát môže pozmeniť pozornosť a reakcie do takého stupňa, že aktívna schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať strojné zariadenia môže byť narušená alebo nedostatočná. Platí to hlavne na začiatku liečby, pri zvyšovaní dávky alebo zmene lieku, a taktiež pri súbežnom užívaní trankvilizérov.

Situáciu môže posúdiť v individuálnych prípadoch ošetrojúci lekár. Ak je liečba stabilizovaná, nemusí nevyhnutne platiť všeobecný zákaz.

4.8 Nežiaduce účinky

Hodnotenie nežiaducich účinkov je založené na základe nasledujúcej frekvencie výskytu:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $<1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $<1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$
Veľmi zriedkavé	$<1/10\,000$
Neznáme	Nedajú sa stanoviť z dostupných dát

Poruchy imunitného systému

Menej časté: hypersenzitivita (precitlivenosť)
Neznáme: anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia

Poruchy endokrinného systému

Veľmi zriedkavé: syndróm neprimeranej sekrécie ADH (SIADH, hlavný symptóm: hyponatriémia)

Psychické poruchy

Morfínium-sulfát môže spôsobiť mnohé psychické nežiaduce účinky, ktorých pôvod a závažnosť sa líšia od jedného jedinca k druhému (závisia od osobnosti a dĺžky trvania liečby)

Časté: zmätenosť, insomnie
Menej časté: agitácia, eufória, halucinácie, zmeny nálady
Neznáme: narušené myšlienkové pochody, závislosť od lieku (pozri časť 4.4), dysfória (stav podráždenosti)

Poruchy nervového systému

Morfínium-sulfát spôsobuje v závislosti od dávky respiračnú depresiu a sedáciu, ktorá sa môže prejaviť od miernej únavy až po somnolenciu.

Časté: bolesť hlavy, závrat, mimovoľné zášklby svalov, ospalosť
Menej časté: kŕče zvýšené napätie (hypertónia), parestézia, synkopa (mdloba)
Neznáme: alodýnia, hyperalgézia (pozri časť 4.4)

Poruchy oka

Menej časté: zraková porucha
Neznáme: mióza

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy ciev

Menej časté: sčervenanie tváre, klinicky významné zníženie krvného tlaku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: pľúcny edém, respiračná depresia, bronchospazmus
Neznáme: pokles kašľa, syndróm centrálného spánkového apnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Môže sa vyskytnúť nauzea a sucho v ústach.

Pri dlhodobom užívaní lieku je charakteristickým nežiaducim účinkom obstipácia.

Veľmi časté: nauzea (hlavne na začiatku liečby), obstipácia
Časté: abdominálna bolesť, anorexia, sucho v ústach, vracanie
Veľmi zriedkavé: ileus, zvrátené poruchy chuti, dyspepsia (porucha trávenia)
Neznáme: pankreatitída

Poruchy pečene a žľazových ciest

Menej časté: vzostup hepatálnych enzýmov
Neznáme: bolesť v oblasti žľaz, spazmus Oddiho zvierača

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: hyperhidróza, vyrážka
Menej časté: žihľavka
Neznáme: akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Menej časté: retencia moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: amenorea, znížené libido, poruchy erekcie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Môže sa vyvinúť tolerancia na liek.

Časté: asténia, únava, malátnosť, pruritus

Menej časté: periférny edém

Neznáme: tolerancia na liek, abstinenčný syndróm, abstinenčný syndróm u novorodencov

Lieková závislosť

Opakované použitie lieku MST Continus môže viesť k liekovej závislosti dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Použitie opioidných analgetík môže byť spojená so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Ak sa podávanie opioidov náhle vysadí alebo ak sa podávajú antagonisti opioidov, môže sa vyskytnúť abstinenčný syndróm, alebo niekedy sa môže vyskytnúť medzi podaním dávok. Liečba je uvedená v časti 4.4.

K fyziologickým príznakom z vysadenia patrí: bolesť tela, triaška, syndróm nepokojných nôh, hnačka, abdominálna kolika, nevoľnosť, príznaky podobné chrípke, tachykardia a mydriáza. K psychickým príznakom patrí dysforická nálada, úzkosť a podráždenosť. Pri liekovej závislosti sa často vyskytuje silná túžba po droge (lieku).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

Citlivosť na morfínium-sulfát je veľmi individuálna, príznaky intoxikácie dospelých pacientov sa môžu prejaviť po podaní individuálnych dávok korešpondujúcich subkutánnemu alebo intravenóznemu podaniu dávky približne 30 mg. U pacientov s nádorovým ochorením sú tieto dávky zvyčajne vyššie, pričom neaktivujú žiadne nežiaduce účinky.

Akútne predávkovanie morfínium-sulfátom sa prejavuje miózou, respiračnou depresiou, ospalosťou postupujúcou do otupenosti alebo kómy, aspiračnou pneumóniou, rabdomyolýzou progredujúcou do zlyhania obličiek, ochabnutosti kostrového svalstva, bradykardie, hypotenzie a smrti.

Najprv sa očné pupily zmenšia na veľkosť špendlíkovej hlavičky, potom dilatujú v prítomnosti výraznej hypoxie. Dýchanie je kriticky spomalené (2-4 nádychy za minútu). Pacient sa stáva cyanotickým. Môže sa vyskytnúť úmrtie v dôsledku zlyhania dýchania.

Krvný tlak je spočiatku normálny, avšak s progredujúcou intoxikáciou začne prudko klesať. Stály pokles krvného tlaku môže vyvolať šokový stav. Klesá telesná teplota. Kostrové svalstvo je uvoľnené, príležitostne sa môžu hlavne u detí objaviť generalizované spazmy. Môže dôjsť k exitu v dôsledku respiračného zlyhania alebo komplikácií, ako je napr. pulmonálny edém.

Pri predávkovaní morfinom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Drvenie a užívanie obsahu foriem s riadeným uvoľňovaním vedie k okamžitému uvoľňovaniu Morfinium-sulfátu; to môže mať za následok fatálne predávkovanie.

Liečba intoxikácie

Pacientom v bezvedomí so zastavením dýchania je indikované riadené dýchanie, intubácia a intravenózne podanie antagonistu opioidu. Ak pretrváva respiračná insuficiencia, musí sa podanie opakovať, kým sa rýchlosť dýchania nevráti do normálu a pacient reaguje na bolestivé podnety.

Počas nasledujúcich minimálne 24 hodín je nutné striktné monitorovanie, pretože účinok antagonistu je kratší ako účinok morfinium-sulfátu, preto sa musí predpokladať opakujúca sa respiračná depresia.

Musí byť zabezpečená priechodnosť dýchacích ciest. Ostatné opatrenia, ako je zabránenie strate telesnej teploty a potrebný prísun tekutín, majú byť použité podľa potreby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidné analgetikum – prírodný ópiový alkaloid. ATC kód: N02AA01

Morfinium-sulfát je opioidný agonista bez antagonistického účinku (fenantrénový alkaloid pochádzajúci z maku siateho (*Papaver somniferum*)). Má výraznú afinitu k μ -receptorom.

Centrálny nervový systém

Hlavné terapeutické účinky morfinium-sulfátu sú analgézia a sedácia. Morfinium-sulfát spôsobuje respiračnú depresiu priamym pôsobením na kmeňové respiračné centrá mozgu. Morfinium-sulfát znižuje reflex kašľa priamym pôsobením na centrum kašľa v predĺženej mieche. Pri dávkach nižších než sú dávky zvyčajne potrebné na analgéziu, sa môžu vyskytnúť antitusické účinky. Morfinium-sulfát spôsobuje miózu, dokonca aj v úplnej tme. Rozšírené zreničky sú znamením narkotického predávkovania, avšak nie je to patognomický príznak (napr. lézie v pons Varoli (Varolov most) hemoragického alebo ischemického pôvodu môžu mať podobné príznaky). Rozšírené zreničky očí možno pozorovať aj pri hypoxii v rámci predávkovania morfinium-sulfátom.

Gastrointestinálny trakt a ostatné hladké svalstvo

Morfinium-sulfát spôsobuje zníženie motility spojené so zvýšeným tonusom hladkého svalstva v žalúdku a dvanástniku. Trávenie potravy v tenkom čreve je spomalené a hnacie pohyby sú znížené. Peristaltické pohyby v hrubom čreve sú znížené, pričom tonus je zvýšený do takej miery, že spôsobuje kŕče a zápchu.

Kardiovaskulárny systém

Morfinium-sulfát môže spôsobovať uvoľňovanie histamínu s alebo bez periférnej vazodilatácie. Prejavy uvoľnenia histamínu a/alebo periférnej vazodilatácie môžu zahŕňať pruritus (svrbenie), začervenanie, sčervenanie očí, potenie a/alebo ortostatickú hypotenziu.

Endokrinný systém

Opioidy môžu ovplyvniť osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-pohlavné žľazy. Zmeny, ktoré možno pozorovať zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu, zníženie kortizolu a testosterónu v plazme (pozri časť 4.4).

Iné farmakologické účinky

Štúdie *in vitro* a štúdie na zvieratách preukázali rôzne účinky prírodne sa vyskytujúcich opioidov, ako je napr. morfinium-sulfát, na zložky imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Morfínium-sulfát sa po perorálnom podaní absorbuje relatívne rýchlo, predovšetkým z horného tenkého čreva a v malom množstve tiež zo žalúdka. Má nízku absolútnu biologickú dostupnosť (20 % - 40 %) kvôli výraznému „first-pass“ efektu.

C_{max} po perorálnej aplikácii tabliet s riadeným uvoľňovaním s obsahom 60 mg (u dobrovoľníkov) sa dosiahla v priemere po $2,3 \pm 1,1$ h. Približne 20 – 35 % morfinu sa viaže na plazmatické proteíny, hlavne na albumínovú frakciu. Maximálne plazmatické koncentrácie sú vo všeobecnosti dosiahnuté 1 – 6 hodín po podaní. Dostupnosť je kompletná, keď je porovnateľná s ekvivalentnou dávkou roztoku s okamžitým uvoľňovaním.

Distribúcia

Zaznamenaný distribučný objem morfinu je 1,0 – 4,7 l/kg po jednej dávke 4 – 10 mg aplikovanej i.v. Vysoká tkanivová koncentrácia sa zistila v pečeni, obličkách, zažívacom trakte a vo svaloch. Morfínium-sulfát prechádza cez hemato-encefalickú bariéru.

Biotransformácia

Morfínium-sulfát sa metabolizuje hlavne v pečeni, ale tiež obličkami a epitelom intestina. Najdôležitejšia časť metabolizácie je glukuronizácia fenolickej hydroxylovej skupiny hepatálnou UDP glukuronosyl transferázou a N-demetylácia. Hlavnými metabolitmi sú morfin-3-glukoronid a v menšej miere morfin-6-glukoronid. Okrem iných sa tvoria aj síranové zlúčeniny a metabolity oxidácie ako napr. normorfin, morfin-N-oxid a morfin hydroxylovaný v pozícii 2. Polčas glukuronidov je oveľa dlhší ako polčas voľného morfinu. Morfin-6-glukoronid je biologicky aktívny. Je pravdepodobné, že predĺžený účinok lieku u pacientov s renálnym poškodením dôsledkom aktivity týchto metabolitov.

Eliminácia

Po perorálnej alebo parenterálnej aplikácii sa asi 80 % podaného morfinu dostáva do moču (10 % nezmeneného morfinu, 4 % normorfinu a 65 % vo forme glukuronidov, pomer morfin-3-glukoronidu k morfin-6-glukoronidu je 10 : 1). Eliminačný polčas morfinu je podmienený vysokým kolísaním z jedného typu metabolitu na iný. Stredné hodnoty po parenterálnom podaní sa menia od 1,7 a 4,5 h až po občas zistené hodnoty okolo 9 h. Asi 10 % glukuronidov morfinu sa vylučuje žľou a stolicou.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika morfínium-sulfátu je lineárna v rámci veľmi širokého rozpätia dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé trvajúce štúdie na zvieratách, ktoré by poukazovali na potenciálne karcinogénny potenciál morfinu. Pokiaľ sa jedná o mutagenitu, zistenia sú jasne pozitívne a hovoria o fragmentárnom účinku morfinu na ľudské T-bunky. Morfin bol hlásený ako mutagénny u myší pri *in vivo* testoch mikrojadier a ako pozitívny pre indukciu chromozomálnych aberácií u myších spermií a lymfocytov. Mechanické štúdie naznačujú, že zaznamenané *in vivo* klastogénne účinky u myší môžu súvisieť so zvýšením hladiny glukokortikoidov, produkovaných morfinom u tohto druhu. Na rozdiel od toho *in vitro* štúdie v literatúre preukázali, že morfin neindukuje chromozomálne aberácie v ľudských leukocytoch ani translokáciu či smrteľné mutácie u hmyzu drozofily obyčajnej (*Drosophila melanogaster*).

Karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé trvajúce štúdie na zvieratách, ktoré by poukazovali na potenciálne karcinogénny potenciál morfinu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na zvieratách preukázali, že morfín môže poškodiť potomstvo počas zárodočného vývoja (malformácie CNS, rastová retardácia, atrofia semenníkov, zmeny systému neurotransmiterov a správania sa, závislosť). Navyše u mnohých druhov zvierat bol preukázaný účinok na sexuálne správanie samcov a plodnosť samičiek. U samcov potkanov bola hlásená znížená plodnosť a poškodenie chromozómov v gamétach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodá laktóza (okrem 100 mg tabliet)
cetylalkohol a stearylalkohol (rastlinného pôvodu)
hytelóza
stearát horečnatý (rastlinného pôvodu)
mastenec

Obalová vrstva obsahuje:

MST Continus 30 mg :

hypromelóza, makrogol 400, etylcelulóza, dietylftalát, obal'ovacia sústava fialová Opaspray K-1-4705, obsahujúca oranžovú žlt' E110 erytrozín E172, indigokarmín E132, oxid titaničitý E171

MST Continus 60 mg:

hypromelóza, makrogol 400, etylcelulóza, dietylftalát, obal'ovacia sústava oranžová Opaspray K-1-2506, obsahujúca oranžovú žlt' E110, chinolínová žlt' E104, erytrozín E172, oxid titaničitý E171

MST Continus 100 mg:

hypromelóza, makrogol 400, etylcelulóza, dietylftalát, obal'ovacia sústava šedá Opaspray M-1-8204, obsahujúca chinolínová žlt' E104, oxid titaničitý E171, brilantná modrá E133

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh balenia: Al/PVdC/PVC blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 20 alebo 60 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15
1100 Viedeň, Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

MST Continus 30 mg – 65/0259/13-S
MST Continus 60 mg – 65/0258/13-S
MST Continus 100 mg – 65/0257/13-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. februára 1991
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. apríla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024