

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Morphine Kalceks 10 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

10 mg/ml morfinium-chloridu, trihydrátu (morphini hydrochloridum trihydricum), čo zodpovedá 7,6 mg/ml morfinu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra, bezfarebná alebo slabo žltkastá tekutina, pH 3-5.

Osmolarita 0,035-0,055 osmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Závažné bolestivé stavy, ktoré sa môžu adekvátne zvládať len pomocou opioidných analgetík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Podávanie a dávkovanie majú byť upravené podľa povahy a intenzity bolesti, ako aj celkového stavu pacienta. Individuálne kritéria pre dávkovanie závisia od veku, hmotnosti, intenzity bolesti a liekovej a analgetickej histórii pacienta.

Dospelí: 1-1,5 ml injekčného roztoku (10-15 mg morfinium-chloridu, trihydrátu) subkutánne alebo intramuskulárne 1-3x denne. V naliehavých prípadoch môže byť morfin podávaný pomaly intravenózne.

Starší pacienti

Pri liečbe morfinom je nutná opatrnosť a počiatočná dávka má byť znížená.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Pri liečbe morfinom je nutná opatrnosť a počiatočná dávka má byť znížená.

Zníženie dávky môže byť potrebné u pacientov s bronchiálnou astmou, obštrukciou horných dýchacích ciest, poraneniami lebky, peritoneálnou dialýzou, hypotenziou spojenou s hypovolémiou, hypotyreózou, zápalovým ochorením čriev, pankreatitídou, kŕčmi žľčovými ciest alebo močovo-
vodu.

Monitorovanie liečby

Nauzea, vracanie a obštipácia môžu byť zmiernené podaním 0,25-0,5 mg atropínu subkutánne.

Respiračná depresia môže byť zvrátená podaním naloxónu.

Spôsob podávania

Intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne podanie.

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby liekom Morphine Kalceks 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 Morphine Kalceks, 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).

Trvanie liečby

Morphine Kalceks sa nemá používať dlhšie, ako je nevyhnutné.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- stagnácia sekrétu v dýchacích cestách,
- respiračná depresia,
- akútne ochorenie pečene,
- stavy úzkosti ovplyvnené alkoholom alebo hypnotikami.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertrofiou prostaty a myasthenia gravis.

Morfín nemá byť používaný pri idiopatickej bolesti alebo pri bolesti s psychopatologickými charakteristikami (súvisiacimi s nedostatočnou úľavou od bolesti).

Morfín samotný nemá byť používaný počas atakov biliárnej alebo renálnej koliky, pretože môže zosilniť kŕče. V týchto prípadoch má byť morfín podávaný v kombinácii so spazmolytikom.

Po encefalitide môžu byť účinky morfinu zosilnené.

Liečba inhibítormi MAO, pozri časť 4.5.

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalgezia, ktorá neodpovedá na ďalšie zvýšenie dávky morfinu. Môže byť potrebné znížiť dávku morfinu alebo zmeniť opioid.

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

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 zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Závažné nežiaduce kožné reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou morfinom bola hlásená akútna generalizovaná exantematózná 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, morfín sa má vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

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

Opakované používanie lieku Morphine Kalceks 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 Morphine Kalceks 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 Morphine Kalceks 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 objavia, 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.

Syndróm z vysadenia (abstinenčný syndróm)

Riziko syndrómu z vysadenia sa zvyšuje s časom používania lieku a s vyššími dávkami. Príznaky možno minimalizovať úpravou dávky alebo dávkovej formy a postupným vysadením morfinu. Individuálne príznaky sú uvedené v časti 4.8.

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 morfinom počas vazookluzívnej krízy je potrebné starostlivé monitorovanie príznakov ACS.

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.

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.

Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné použitie lieku Morphine Kalceks 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 Morphine Kalceks 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).

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).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml roztoku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie, ktorým je potrebné sa vyhnúť

Barbituráty

Barbituráty zosilňujú účinok opiátov a opioidov na útlm dýchania. Preto je potrebné sa tejto kombinácii vyhnúť.

Malé množstvo alkoholu

Malé množstvo alkoholu môže značne zvýšiť slabý účinok morfinu na útlm dýchania. Preto je potrebné sa tejto kombinácii vyhnúť.

Inhibítory MAO

Inhibítory MAO môžu zosilňovať účinky morfinu (respiračná depresia a hypotenzia). Počas súbežnej liečby petidínom s inhibítormi MAO bol hlásený serotonínový syndróm, a výskyt tej istej reakcie nemožno vylúčiť ani počas súbežnej liečby morfinom a inhibítormi MAO.

Kombinácie, ktoré môžu vyžadovať úpravu dávkovania

Gabapentín a pregabalín

Morfin sa má používať opatrne u pacientov, ktorí súbežne dostávajú gabapentín alebo pregabalín. Pri výbere liečby je treba venovať pozornosť riziku príznakov CNS. Ak sú gabapentín a morfin podávané súčasne, je potrebné zvážiť zníženie dávky gabapentínu. Preto majú byť pacienti starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy depresie CNS, ako je ospalosť, a dávka gabapentínu alebo morfinu sa má zodpovedajúcim spôsobom znížiť.

Rifampicín

Rifampicín znižuje plazmatickú koncentráciu *perorálneho* morfinu tak významne, že na dosiahnutie analgetického účinku sú potrebné vyššie dávky ako zvyčajne.

Amitriptylín, klomipramín a nortriptylín

Amitriptylín, klomipramín a nortriptylín zvyšujú analgetický účinok morfinu, pravdepodobne prostredníctvom zvýšenej biologickej dostupnosti. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

Zmiešané agonisty/antagonisty morfinu

Zmiešané agonisty/antagonisty morfinu (*buprenorfín, nalbupfín, pentazocín*) znižujú analgetický účinok prostredníctvom kompetitívnej inhibície receptorov, čo zvyšuje riziko abstinenčných príznakov.

Kombinácie s nejasným klinickým významom

Baklofén

U jedného pacienta spôsobila kombinácia morfinu a intratekálne podávaného lieku Lioresal zníženie krvného tlaku. Riziko, že táto kombinácia spôsobuje apnoe alebo iné prejavy CNS, nemožno vylúčiť.

Hydroxyzín

Súbežné podávanie hydroxyzínu a morfinu môže prostredníctvom aditívneho účinku spôsobiť zvýšenie depresie CNS a ospalosť. Má sa zvážiť prechod na nesedatívne antihistaminikum.

Metylfenidát

Metylfenidát môže zvýšiť analgetický účinok morfinu. Počas súbežného podávania sa má zvážiť zníženie dávky morfinu.

Nimodipín

Nimodipín môže zvýšiť analgetický účinok morfinu. Počas súbežného podávania sa má zvážiť zníženie dávky morfinu.

Ritonavir

Hladiny morfinu môžu byť znížené v dôsledku indukcie glukuronidácie súbežne podávaným ritonavírom použitým ako antiretrovírusový liek alebo ako farmakokinetický posilňovač iných inhibítorov proteázy.

Perorálny inhibítor P2Y12

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom liečených morfinom bolo pozorované oneskorené a znížené vystavenie perorálnej antiagregačnej liečby inhibítorom P2Y12. Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a môže sa týkať 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 odprieť morfin a rýchla inhibícia P2Y12 sa považuje za veľmi dôležitú, je možné zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y12.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

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).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Muži a ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na mutagénne vlastnosti sa morfin nemá podávať mužom a ženám v produktívnom/fertilnom veku, pokiaľ nie je zabezpečená účinná antikoncepcia (pozri časť 5.3).

Gravidita

Existuje obmedzené množstvo informácií o použití morfinu u tehotných žien. Morfin prechádza placentárnou bariérou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu morfin môže byť počas tehotenstva používaný iba v prípadoch, keď prínos pre matku jednoznačne prevažuje nad rizikom pre dieťa.

Dlhodobé užívanie morfinu počas tehotenstva môže mať za následok vznik neonatálneho opioidného abstinenčného syndrómu. Morfin môže predĺžiť alebo skrátiť trvanie pôrodu. Ak je podávaný počas pôrodu, môže morfin zapríčiniť respiračnú depresiu novorodenca. Novorodencov, ktorých matky užívali počas gravidity opioidné analgetiká, je potrebné monitorovať z hľadiska prejavov neonatálneho abstinenčného syndrómu. Liečba môže zahŕňať opioid a podpornú starostlivosť. Najmä v priebehu 2 až 3 hodín pred predpokladaným termínom pôrodu sa má Morphine Kalceks podávať iba na základe prísnej indikácie a po analýze prínosu pre matku a rizika pre dieťa.

Dojčenie

Morfin sa vylučuje do materského mlieka, kde dosahuje vyšších koncentrácií ako v plazme matky. Keďže u dojčených detí môžu byť dosiahnuté klinicky významné koncentrácie morfinu, dojčenie sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch morfinu na fertilitu mužov alebo žien. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že morfin môže znížiť plodnosť (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Morphine Kalceks má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Približne 20 % pacientov trpí nauzeou a vracaním. Väčšina nežiaducich účinkov závisí od dávky.

Nižšie uvedené nežiaduce účinky sú zoradené v súlade s klasifikáciou orgánových systémov MedDRA. Frekvencie boli hodnotené podľa nasledujúcej konvencie: 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 (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému:

Neznáme: anafylaktoidné reakcie.

Poruchy endokrinného systému:

Časté: zvýšené uvoľňovanie ADH.

Psychické poruchy:

Menej časté: dysfória.

Neznáme: eufória, poruchy spánku, pamäti a koncentrácie, závislosť.

Poruchy nervového systému:

Časté: sedácia, závrat.

Menej časté: respiračná depresia, dezorientácia.

Neznáme: alodýnia, hyperalgézia (pozri časť 4.4), hyperhidróza, kŕče, myoklonus.

Poruchy oka:

Časté: mióza.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Zriedkavé: palpitácia, tachykardia, synkopa.

Poruchy ciev:

Zriedkavé: ortostatická hypotenzia, hypertenzia, hypotenzia, periférny edém.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: bronchokonstrikcia.

Neznáme: syndróm centrálného spánkového apnoe.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: obštipácia, nauzea, vracanie.

Neznáme: pankreatitída, sucho v ústach.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Menej časté: spazmy žlčových ciest.

Neznáme: spazmy Oddiho zvierača.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: pruritus.

Neznáme: akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), žihľavka.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Časté: retencia moču.

Menej časté: spazmy močových ciest.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Menej časté: pocit točenia hlavy.

Neznáme: syndróm z vysadenia lieku (abstinenčný syndróm).

Sedácia zvyčajne ustupuje po niekoľkých dňoch podávania. Nauzea a vracanie v priebehu dlhodobej liečby zvyčajne ustupujú. U osôb s predispozíciou sa môžu vyskytnúť spazmy žlčových a močových ciest. Účinok na útlm dýchania je závislý od dávky a zriedkavo je klinickým problémom. Závislosť a tolerancia normálne nespôsobujú problémy pri liečbe závažnej onkologickej bolesti.

Lieková závislosť a syndróm z vysadenia (abstinčný syndróm)

Použitie opioidných analgetík môže byť spojené so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Opakované použitie lieku Morphine Kalceks môže viesť k závislosti od lieku 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). Ak sa podávanie opioidov náhle vysadí alebo ak sa podávajú antagonisy opioidov, môže sa vyskytnúť abstinčný 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 predávkovania

Známky predávkovania sú zúžené zrenice, respiračná depresia, nízky tlak krvi a aspiračná pneumónia. V závažných prípadoch sa môžu objaviť obehové poruchy a kóma. Môže sa vyskytnúť úmrtie v dôsledku zlyhania dýchania.

Liečba predávkovania

Ak je to opodstatnené, pri perorálnom podaní výplach žalúdka, aktívne uhlie, laxatívum. Respiračná depresia spôsobená intoxikáciou morfinom môže byť zvrátená naloxónom, počiatočná dávka u dospelých je 0,4 mg (u detí 0,01 mg/kg) pomaly intravenózne, dávka sa v prípade potreby postupne zvyšuje.

Užitočnou alternatívou môže niekedy byť kontinuálna infúzia naloxónu.

Terapia s respirátorom, ak je indikovaná (u pľúcneho edému s PEEP ventilom). V prípade závažnej intoxikácie nemôže naloxón nahradiť terapiu s respirátorom. Intravenózna tekutina (roztok elektrolytu, glukóza), kontrola krvných plynov, korekcia acidózy. Symptomatická liečba.

Toxicita

Potenciálna letálna dávka pre dospelých (bez rozvoja tolerancie) je zvyčajne v rozmedzí 40-60 mg perorálne (30 mg parenterálne). Skopolamín, hypnotiká a alkohol potencujú toxické účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Prírodné ópiové alkaloidy, ATC kód: N02AA01

Morfin je opioidné analgetikum so silným analgetickým účinkom. Analgetický účinok je čiastočne spôsobený zmenou vnímania bolesti a čiastočne zvýšením prahu bolesti. Morfin pravdepodobne vykazuje svoj analgetický účinok na rôznych úrovniach CNS. U starších pacientov sa účinok morfinu na zmiernenie bolesti zvyšuje. Účinky morfinu na centrálny nervový systém zahŕňajú aj respiračnú depresiu, psychické symptómy, nauzeu a vracanie, miózu a uvoľňovanie antidiuretického hormónu. Účinok morfinu na útlm dýchania je spôsobený inhibíciou stimulujúceho účinku oxidu uhličitého na respiračné centrum v predĺženej mieche. Tento účinok môže viesť k respiračnej insuficiencii u pacientov s poruchou ventilačnej schopnosti spôsobenej pľúcnym ochorením alebo inými liekmi. Starší pacienti môžu byť citlivejší na vedľajšie účinky. Intoxikácia morfinom vyžaduje liečbu s respiračnou podporou a podávanie antidota.

Morfín sa metabolizuje konjugáciou na dva hlavné metabolity: morfín-6-glukuronid (M6G) a morfín-3-glukuronid (M3G). Môžu sa tiež vytvoriť malé množstvá morfín-3,6-diglukuronidu. M3G má malú afinitu k opiodným receptorom, tzn. žiadny zdokumentovaný analgetický účinok, ale môže prispieť k excitačným účinkom. M6G je dvojnásobne účinnejší ako morfín pri systémovom podávaní, a farmakologické účinky M6G sa nemôžu oddeliť od účinkov morfinu. Počas dlhodobej liečby prispieva významnou časťou k analgetickým účinkom morfinu.

V dôsledku stimulácie dopamínových receptorov v „spúšťačnej zóne“ v predĺženej mieche sa môže vyskytnúť nauzea a vracanie. Zvýšené uvoľňovanie antidiuretického hormónu počas liečby morfinom prispieva k zníženiu objemu moču. Morfín zvyšuje tonus hladkého svalstva gastrointestinálneho traktu. To spôsobuje obštipáciu v dôsledku pomalšieho prechodu potravy cez gastrointestinálny trakt. Ďalej sa zvyšuje tlak v žľčovách a močových cestách, čo znamená, že morfín je menej vhodný pri spazmoch žľových alebo močových ciest.

Morfín má návykové vlastnosti a proti účinkom morfinu sa môže vyvinúť tolerancia. Zvyčajne to však nespôsobuje žiadny problém pri liečbe silnej bolesti súvisiacej s rakovinou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika morfinu nie je závislá od dávky.

Absorpcia

Maximálna koncentrácia v krvi sa dosiahne v priebehu 10-20 minút.

Distribúcia

Distribučný objem morfinu je približne 3 l/kg s väzbou na plazmatické proteíny približne 35 %. Morfín je široko distribuovaný po celom tele, najmä v obličkách, pečeni, pľúcach a slezine; nižšie koncentrácie sa vyskytujú v mozgu a svaloch. Morfín prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka (pozri časť 4.6).

Biotransformácia

Morfín sa metabolizuje v pečeni na dva hlavné metabolity: morfín-3-glukuronid (M3G) (nemá analgetický účinok, ale môže prispievať excitačnými účinkami) a morfín-6-glukuronid (M6G) (účinnejší ako samotný morfín). Môžu sa tiež vytvoriť malé množstvá morfín-3,6-diglukuronidu. Morfín a jeho metabolity podstupujú enterohepatálnu cirkuláciu.

Eliminácia

Morfín sa primárne eliminuje glukuronidáciou a 5-10 % nezmeneného morfinu sa vylučuje močom. Klírens je približne 24 ml/min.kg a polčas rozpadu je približne 2-3 hodiny.

Až 10 % dávky sa môže vylúčiť žľochou do stolice.

M6G sa vylučuje močom, čo pri poruche funkcie obličiek spôsobuje akumuláciu M6G.

Špecifické populácie

U pacientov s karcinómom pečene sa biologická dostupnosť morfinu môže zvýšiť.

Poškodenie funkcie pečene

Zhoršená funkcia pečene má vplyv na elimináciu morfinu.

Poškodenie funkcie obličiek

Zhoršená funkcia obličiek má vplyv na elimináciu morfinu. M6G sa vylučuje močom. U pacientov s poškodením funkcie obličiek dochádza k akumulácii aktívneho metabolitu M6G.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Dlhodobé štúdie tumorogénneho

potenciálu morfinu na zvieratách neboli vykonané. V predklinických štúdiách boli pozorované účinky genotoxicity a reprodukčnej a vývojovej toxicity.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

Existujú jednoznačne pozitívne nálezy týkajúce sa mutagenity, ktoré naznačujú, že morfin má klastogénny účinok a že tento účinok navyše ovplyvňuje gaméty. Morfin sa preto musí považovať za mutagénnu látku a takýto účinok sa dá predpokladať aj u človeka.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na zvieratách preukázali potenciál poškodenia potomkov počas celého obdobia gestácie (malformácie CNS, spomalenie rastu, atrofia semenníkov, zmeny v neurotransmiterových systémoch a spôsoboch správania, závislosť). Navyše morfin mal vplyv na sexuálne správanie a plodnosť samcov rôznych druhov zvierat. U samcov potkanov bola hlásená znížená plodnosť a poškodenie chromozómov v gamétach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Soli morfinu sú citlivé na zmeny pH a môžu sa v alkalickom prostredí zrážať. Zlúčeniny nekompatibilné so soľami morfinu zahŕňajú aminofylín, sodné soli barbiturátov, fenytoín a ranitidín-hydrochlorid.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z bezfarebného skla, 10x1 ml.
5 ampuliek uložených v polyetylénovej vložke. 2 vložky v kartónovej krabicičke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Postriekanie kože a streknutie do očí môže spôsobiť páľčivú bolesť, začervenanie a pruritus. Priamemu kontaktu s liekom je potrebné sa vyhnúť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: + 371 67083320

e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0100/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025