

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1 NÁZOV LIEKU

Sevredol 10 mg
filmom obalené tablety

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg morfinium-sulfátu, čo zodpovedá 7,5 mg morfinu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza (207,50 mg/tbl)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tablety Sevredol 10 mg sú modrým filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru na jednej strane s deliacou ryhou. Na ľavej polovici je označenie „IR“, na pravej „10“.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba silnej až úpornej bolesti u dospelých a detí od 6 rokov, vyžadujúcej liečbu opioidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie Sevredolu závisí od intenzity bolesti a predchádzajúcej analgetickej liečby. Tabuľka nižšie uvádza odporúčané dávkovanie lieku v jednotlivých dávkach a v celkovej dennej dávke u detí aj dospelých podľa prepočtového koeficientu 0,2-0,3 mg morfinium-sulfátu / kg telesnej hmotnosti.

Sevredol 10 mg:

Vek (telesná hmotnosť)	Individuálna dávka	Celková denná dávka
Deti 6-12 rokov (20 – 40 kg)	½ - 1 tableta zodpovedajúca 5 – 10 mg morfinium-sulfátu	3 – 6 tabliet zodpovedajúcich 30 – 60 mg morfinium-sulfátu
Dospievajúci 12-17 rokov (40 – 50 kg)	½ – 1 tableta zodpovedajúce 5-10 mg morfinium-sulfátu	3 – 6 tabliet zodpovedajúcich 30-60 mg morfinium-sulfátu
Dospelí	1 – 6 tabliet zodpovedajúcich	do 36 tabliet zodpovedajúcich

	10 – 60 mg morfinium-sulfátu	do 360 mg morfinium-sulfátu
--	---------------------------------	-----------------------------

Dospelí

10 – 60 mg každé štyri hodiny. Dávka môže byť navýšená v závislosti od tolerancie a sily bolesti.

Pediatrická populácia

Dospievajúci 12 až 17 rokov: 5 – 10 mg každé 4 hodiny.

Deti 6 až 12 rokov: 200 – 300 mikrogramov/kg každé 4 hodiny.

V prípade nedostatočného účinku sa môže individuálna dávka zopakovať po 4 – 6 hodinách.

Maximálna denná dávka nesmie prekročiť štvor- až šesťnásobok individuálnej dávky.

Ak je požadované zvyšovanie dennej dávky, treba zvážiť podanie ďalšieho vhodného liečiva, buď ako ďalšiu alternatívu, alebo v kombinácii so Sevredolom.

Sevredol 10 mg nie je vhodný pre deti mladšie ako 6 rokov v dôsledku toho, že obsah liečiva v tabletách je príliš vysoký.

Hepatálna alebo renálna dysfunkcia

Pacientom trpiacim hepatálnou alebo renálnou dysfunkciou alebo v prípade spomalenej gastrointestinálnej pasáže sa má Sevredol 10 mg podávať so zvýšenou opatrnosťou. Pri miernej až strednej renálnej dysfunkcii (GFR 10 až 50 ml/min) môže byť potrebné znížiť dávku o 25 až 50 %. Pri závažnej renálnej dysfunkcii (GFR <10 ml/min) môže byť potrebné znížiť dávku o 50 až 75 % alebo zmeniť morfin na alternatívne opioidné analgetikum, ktoré sa vylučuje cez obličky v menšej miere.

Starší pacienti

Pacienti vyššieho veku (starší ako 75 rokov) a pacienti vo všeobecnosti v zlej fyzickej kondícii môžu veľmi citlivo reagovať na morfinium-sulfát. Preto je potrebné venovať nastaveniu správnej dávky lieku väčšiu pozornosť a/alebo ponechať dlhší interval medzi jednotlivými dávkami lieku. Ak je to potrebné, má sa znížiť dávka lieku.

Zvláštne pokyny k stanoveniu správnej dávky

Na začiatku liečby sa odporúča použiť nižšie sily lieku. Taktiež aj vtedy, ak sa liek pridáva ako doplnujúca liečba k existujúcej terapii liekom s predĺženým uvoľňovaním. Vo všeobecnosti postačujúcou dávkou je najmenšia účinná dávka.

V liečbe chronickej bolesti musí byť dávkovanie podľa presného časového rozpisu. Pacientom, ktorí sa podrobili doplnujúcej liečbe bolesti (napr. chirurgickému zákroku, blokade plexu), musí byť nové dávkovanie lieku nanovo nastavené.

Spôsob a dĺžka podávania

Filmom obalené tablety sa majú podať celé, nerozžuté, nerozdrvené * a zapiť dostatočným množstvom tekutín - nezávisle od času jedenia.

* Tablety sa môžu rozpoliť pozdĺž deliacej ryhy na dve rovnaké polovice, ak to vyžaduje dávkovanie.

Lekár rozhodne o dĺžke liečby na základe intenzity bolesti.

Sevredol sa nesmie užívať dlhšie, ako je absolútne nevyhnutné. Ak v dôsledku závažnosti ochorenia je nutná predĺžená liečba Sevredolom, je nevyhnutné dôsledné sledovanie pacienta v pravidelných intervaloch (ak je to potrebné, aj prestávky v liečbe), aby sa dalo určiť, či a do akého rozsahu je klinicky nutné pokračovanie v liečbe. Odporúča sa zameniť terapiu na vhodnejšiu liekovú formu. U chronickej bolesti sa preferuje pevne stanovený dávkovací režim.

Ukončenie liečby

Ak sa podávanie opioidov náhle ukončí, môže sa vyskytnúť abstinenčný syndróm. Pred ukončením liečby sa má preto dávka znižovať postupne.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Sevredol 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

Morfínium-sulfát má byť podávaný 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 psychologickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu,
- poruchou vedomia,
- s hypotenziou spojenou s hypovolémiou,
- s hyperpláziou prostaty spojenou s absenciou reziduálneho moču (riziko prietrže močového mechúra v dôsledku retencie moču),
- so stenózou alebo kolikou močového traktu,
- s ochorením biliárneho traktu,
- s obštrukčným a zápalovým ochorením intestína,
- s feochromocytómom,
- s pankreatitídou,
- hypotyreózou,
- s epilepsiou alebo zvýšeným sklonom k epileptickým záchvatom,
- so závažnou renálnou dysfunkciou,
- so závažnou poruchou hepatálnych funkcií,
- s akútnym bruchom,
- so zápchou,
- u oslabených pacientov,
- u pacientov v šoku,
- so srdcovou arytmiou,
- s myasténiou gravis,
- zníženou funkciou pečene a obličiek,
- aditívny tlmivý účinok s alkoholom.

Respiračná depresia

Primárne riziko prebytku opioidov je útlm dýchania.

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane apnoe v centrálnom spánku (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. U niektorých pacientov môže užívanie opiátov zvýšiť riziko

CSA v závislosti od dávky. Opioidy môžu tiež spôsobiť zhoršenie už existujúceho spánkového apnoe (pozri časť 4.8). U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Súbežné užívanie liekov tlmiacich CNS

Súbežné použitie Sevredolu 10 mg 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 MST Continusu 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).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Morfín sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Tolerancia, fyzická závislosť a vysadenie lieku

Pri dlhodobom užívaní lieku sa môže vyvinúť tolerancia na liečivo, pacient potom vyžaduje progresívne vyššie dávky na udržanie kontroly bolesti. Použitie opioidných analgetík môže byť spojené so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Toto riziko sa zvyšuje s časom používania lieku a s vyššími dávkami. Príznaky možno minimalizovať úpravou dávky alebo dávkovej formy a postupným vysadením morfinium-sulfátu. Individuálne príznaky sú uvedené v časti 4.8. Pri náhlom ukončení liečby sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky. Ak liečba morfinium-sulfátom prestane byť potrebná, odporúča sa postupné znižovanie dávok, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom.

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.

Psychická závislosť (adikcia), profil zneužívania a anamnéza zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu

Sevredol 10 mg podobne ako ostatné opioidy, môže byť zneužitý alebo spôsobiť závislosť.

Liek sa musí používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s poruchou zneužívania návykových látok (v rátane zneužívania alkoholu) alebo poruchou duševného zdravia.

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.

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).

Liek Sevredol 10 mg sa nemá užívať pri podozrení na paralytický ileus. Ak sa paralytický ileus vyvinie počas aplikácie, je potrebné okamžite prerušiť podávanie.

Ak liečba morfinium-sulfátom už nie je viac potrebná, odporúča sa postupné znižovanie denných dávok, aby sa predišlo príznakom abstinenčného syndrómu.

Morfín má podobný potenciál zneužitia ako iné silné agonistické opioidy a u pacientov s anamnézou zneužívania alkoholu alebo liekov sa má používať mimoriadne obozretne.

Zneužívanie perorálnych liekových foriem na parenterálne podanie môže mať za následok vážne vedľajšie účinky, ktoré môžu byť fatálne.

Štúdie poukazujú na to, že vývoj psychickej závislosti je zriedkavý, ak sa morfinium-sulfát používa tak, ako sa odporúča, na liečbu bolesti. Jednako však nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by poukázali na skutočnú incidencia psychickej závislosti u pacientov s chronickými bolesťami.

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.

V dôsledku analgetického účinku morfinium-sulfátu sa môže stať, že mnohé závažné intraabdominálne komplikácie, ako je napr. intestinálna perforácia, môžu zostať neodhalené.

Aby sa znížilo riziko ilea alebo respiračnej depresie, ktoré je vyššie v pooperačnej fáze ako u pacientov bez chirurgického zákroku, Sevredol sa musí podávať pred a pooperačne so zvýšenou opatrnosťou.

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.

V prípade výskytu adrenálnej insuficiencie (ako je napr. Addisonova choroba) je nutné monitorovať plazmatickú koncentráciu kortizolu a ak je to potrebné, substituovať 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).

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

Tablety Sevredol majú byť podávané s opatrnosťou pred operáciou a počas prvých 24 hodín po operácii.

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.

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Je nutné vziať do úvahy nasledujúce interakcie lieku:

Súbežné užívanie lieku s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi, ako sú trankvilizéry, anestetiká, fenotiazíny, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), neuroleptiká, barbituráty, antidepresíva, antihistaminiká/antiemetiká, gabapentín a iné opioidy alebo alkohol, môže zosilniť tlmivý účinok a nežiaduce účinky morfinium-sulfátu pri bežnom dávkovaní. To môže viesť hlavne k možnosti spôsobenia respiračnej depresie, hlbokjej sedácie, hypotenzie alebo dokonca viesť ku kóme a smrti.

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).

Lieky s anticholinergickým účinkom (ako napr. psychotropné látky, antihistaminiká, antiemetiká, lieky na Parkinsonovu chorobu) môžu zosilniť anticholinergické vedľajšie účinky opioidov (napr. obštipáciu, sucho v ústach alebo poruchy močenia).

Cimetidín a iné lieky s nepriaznivým účinkom na metabolizmus pečene môžu v dôsledku inhibície metabolizmu mať za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu morfinium-sulfátu.

Morfinium-sulfát zosilňuje účinok svalových relaxancií.

Život ohrozujúce interakcie ovplyvňujúce centrálny nervový systém, respiračné a cirkulačné funkcie boli hlásené pri premedikácii s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) 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 IMAO alebo v období dvoch týždňov od liečby IMAO.

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 použité 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 Preklinické údaje o bezpečnosti).

Gravidita

Nie sú žiadne dostatočné údaje u ľudí, hodnotiace potenciálne teratogénne riziko. Existujú údaje o možnom vzťahu k zvýšenej frekvencii výskytu pupočnej/slabinovej prietrže. Morfinium-sulfát prechádza cez placentu.

Štúdie na zvieratách odhalili škodlivý účinok lieku na dĺžku gravidity (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa morfin 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 bezpečnú antikoncepciu.

Pri dlhodobom užívaní morfinium-sulfátu počas gravidity sú známe abstinenčné príznaky 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

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

Dojčenie

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Morfínium-sulfát môže pozmeniť pozornosť a reakcie do takého rozsahu, že aktívna schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať strojné zariadenia môže byť narušená alebo nedostatočná.

Tento fakt platí hlavne na začiatku liečby, pri zvyšovaní terapeutickú dávku alebo zmene lieku a taktiež pri súčasnom užívaní alkoholu alebo 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	z dostupných údajov

Poruchy imunitného systému:

Menej časté: hypersenzitivita

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 intenzita sa líšia od jedného jedinca k druhému (závisia od dĺžky trvania liečby a sú veľmi individuálne).

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 záklby svalov, ospalosť

Menej časté: kŕče, zvýšené napätie, hypertónia, parestézia, synkopa (mdloba)

Neznáme: alodýnia, hyperhidróza, hyperalgiezia (pozri časť 4.4), syndróm spánkového apnoe

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: zníženie intenzity pokašliavania

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, abnormálne poruchy chuti, dyspepsia (porucha trávenia)

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: vzostup hepatálnych enzýmov

Neznáme: bolesť v oblasti žlčníka

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: hyperhidróza, vyrážka

Menej časté: žihľavka

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí:

Veľmi zriedkavé: svalový spazmus, strnulosť svalov

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, pruritus, únava, malátnosť

Menej časté: periférny edém

Neznáme: tolerancia na liek, syndróm z vysadenia (abstinenčný syndróm), abstinenčný syndróm u novorodencov

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

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

Keď sa očné pupily prvýkrát zmenšia na veľkosť špendlíkovej hlavičky a potom dilatujú, upozorňujú na zjavnú hypoxiu. 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 objaviť generalizované spazmy, hlavne u detí. Môže dôjsť k exitu v dôsledku respiračného zlyhania alebo komplikácií, ako je napr. pulmonálny edém.

Liečba intoxikácie

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

Počas nasledujúcich minimálne 24 hodín je nutné striktné monitorovanie, pokým účinok antagonistu je kratší ako účinok morfinium-sulfátu, pretože sa dá 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: analgetiká, prírodné opiové alkaloidy 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 rôzny účinok prírodne sa vyskytujúcich opioidov, ako je napr. morfinium-sulfát, na komponenty imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Morfinium-sulfát po perorálnom podaní sa absorbuje relatívne rýchlo – predovšetkým z horného tenkého čreva a v malom množstve tiež zo žalúdka. Má nízku absolútnu biologickú dostupnosť (20 % – 40 %) z dôvodu výrazného tzv. ‘first-pass’ efektu.

Distribúcia

Miera distribúcie morfinium-sulfátu je 1,0 – 4,7 l/kg, čo odpovedá 4 – 10 mg v samostatnej bolusovej dávke podanej intravenózne. Vysoká tkanivová koncentrácia je v pečeni, obličkách, gastrointestinálnom trakte a vo svaloch. Morfinium-sulfát prechádza cez hemato-encefalickú bariéru. Približne 20 – 35 % morfinium-sulfátu sa viaže na plazmatické proteíny, hlavne na albumínovú frakciu.

Biotransformácia

Morfinium-sulfát sa metabolizuje hlavne v pečeni, ale tiež obličkami a epitelom intestina. Najdôležitejšia časť metabolizácie je glukuronizácia fenolických hydroxylových skupín hepatickou UDP glukuronyl transferázou a N-demetylácia. Hlavnými metabolitmi sú morfin-3-glukoronid a v menšej miere morfin-6-glukoronid. Tiež sa tvoria okrem iných 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 je práve v dôsledku týchto metabolitov.

Eliminácia

Po perorálnej alebo parenterálnej aplikácii asi 80 % podaného morfinu sa 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 vysokou fluktuáciou z jedného typu metabolitu na druhý. Stredné hodnoty po parenterálnom podaní sa líšia od 1,7 a 4,5 h až po občas zistené hodnoty okolo 9 h. Asi 10 % morfin-glukuronidov sa vylučuje žľou a stolicou.

Linearita/nelinearita

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Pokiaľ sa jedná o mutagenitu, zistenia sú jasne pozitívne a hovoria o fragmentárnom účinku morfinu na ľudské T-bunky. Morfín 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 morfín neindukuje chromozomálne aberácie v ľudských leukocytoch ani translokáciu či smrteľné mutácie u hmyzu drozofila obyčajná (*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

Jadro tablety:

bezvodá laktóza

predželatínovaný kukuričný škrob

povidón

stearát horečnatý

mastenec

Zloženie filmotvornej vrstvy:

hypromelóza

makrogol 400

čistená voda

Filmový obal kapsúl:

modré farbivo 06B20843 M-1F-4448 obsahujúce brilantovú modrú (E133)

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh balenia: PVdC/PVC blistre s vydutým tvarovaním potiahnuté hliníkovou fóliou v papierovej škatuľke, alebo PP fľaška s PE uzáverom v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 56 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 ČÍSLO

65/0302/98-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. septembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021