

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Maracex 20 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje morfini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá morphinum 15,2 mg.
Jedna ampulka (1 ml) obsahuje morfini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá morphinum 15,2 mg.
Jedna ampulka (5 ml) obsahuje morfini hydrochloridum 100 mg, což odpovídá morphinum 76 mg.
Jedna ampulka (10 ml) obsahuje morfini hydrochloridum 200 mg, což odpovídá morphinum 152 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jeden ml roztoku obsahuje 2,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok, bez viditelných částic, pH roztoku je 3,0-5,0 a osmolalita je 280-310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Závažné bolestivé stavy, které lze adekvátně zvládnout pouze opioidními analgetiky. Infarkt myokardu, akutní plicní edém.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jelikož se doba účinků morfinu a intenzita, příčiny a délka trvání bolesti velmi liší, a protože se morfin používá v souvislosti s např. velmi odlišnými chirurgickými postupy, je dávkování individuální.

Subkutánní nebo intramuskulární podání

Dospělí: 5-20 mg, obvyklá dávka je 10 mg, v případě potřeby opakovat každé 4 hodiny.

Děti: 0,1-0,2 mg/kg (maximální dávka 15 mg).

Starší pacienti: 5-10 mg na dávku.

Subkutánní podání není vhodné u pacientů s edémy.

Intravenózní podání

Dospělí: 2,5-15 mg (v případě potřeby zředit v 0,9% fyziologickém roztoku), podávaných během 4 až 5 minut.

Děti: 0,05-0,1 mg/kg, podávaných velmi pomalu (je doporučeno zředit v 0,9% fyziologickém roztoku).

V případě infarktu myokardu nebo plicního edému lze nejprve podat 2-8 mg velmi pomalu intravenózně, a podle potřeby přidat 2-6 mg v intervalech 5-15 minut.

Epidurální podání

Obvyklá počáteční dávka je 2-4 mg, obvykle zředěných v 0,9% fyziologickém roztoku. Po ukončení analgetického účinku, obvykle po 6-24 hodinách, lze v případě potřeby podat novou dávku 1-2 mg. Pro dlouhodobou léčbu bolesti u onkologických pacientů jsou obvykle zapotřebí vyšší dávky a kontinuální epidurální infuze.

Denní dávka u dospělých obvykle nepřekročí 100 mg denně, ale v některých individuálních případech je k úlevě od bolesti potřebné použití vyšší dávky, zejména v pozdních stádiích onemocnění.

Pediatrická populace

Při léčbě novorozenců a mladších kojenců má být morfin používán s opatrností, protože vzhledem k nízké tělesné hmotnosti mají tendenci být na opioidy citlivější, než je obvyklé (viz také bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Metabolity morfinu jsou vylučovány ledvinami. Vzhledem k tomu, že z jeho metabolitů je metabolit morfin-6-glukuronid aktivní, doporučuje se snížení dávky, pokud má pacient poruchu funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin má být použito 75 % obvyklé dávky a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být použito 50 % obvyklé dávky. Mohou být použity obvyklé dávkovací intervaly.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je zvýšen eliminační poločas. U pacientů s poruchou funkce jater má být morfin podáván s opatrností a intervaly dávkování mohou být ve srovnání s obvyklými dávkami prodlouženy.

Starší pacienti

Počáteční dávka pro starší pacienty má být nižší než obvyklá, a následné dávkování má být titrováno individuálně v závislosti na odpovědi. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je morfin vylučován pomaleji, může být nutné snížit také celkovou denní dávku, pokud pacient dostává morfin nepřetržitě.

Vysazení léčby

Náhlé přerušení podávání opioidu může vyvolat abstinenci syndrom. Proto je třeba před ukončením léčby dávku postupně snižovat.

Způsob podání

Intramuskulární, subkutánní, intravenózní a epidurální podání.

Pokyny pro ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Stagnace sekretu v dýchacích cestách, respirační deprese, akutní onemocnění jater, úzkostné stavy během působení alkoholu nebo hypnotik.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud má pacient poruchu funkce plic (emfyzém, cor pulmonale, hyperkapnie, hypoxie, těžká obezita), je obzvláště důležité věnovat pozornost depresivnímu účinku morfinu na dýchání. Morfin zvyšuje intrakraniální tlak, takže nebezpečí významného zvýšení intrakraniálního tlaku a hypoventilace je u pacientů s poraněním hlavy v případě použití morfinu vyšší než obvykle. Morfin také může překrýt příznaky používané pro hodnocení úrovně vědomí. U pacientů s nízkým objemem krve je třeba vzít v úvahu riziko hypotenze. Při léčbě pacientů s astmatem nebo alergiemi je třeba vzít v úvahu účinky morfinu na uvolňování histaminu.

Při současném podávání inhibitorů MAO je potřeba postupovat s opatrností (viz bod 4.5).

Při porodních bolestech nesmí být morfin podáván systémově, ale pouze lokálně v epidurální nebo spinální oblasti.

Morfin nemá být podáván, pokud je pacient ve stavu zmatenosti způsobeném alkoholem nebo hypnotiky.

Opakované použití může zapříčinit toleranci a závislost. Opatrnost při používání je potřebná a snížení dávky je doporučeno u starších pacientů a v následujících případech:

- hypotenze,
- hypotyreóza,
- snížená respirační rezerva,
- hypertrofie prostaty nebo striktura uretry,
- porucha funkce jater nebo ledvin,
- onemocnění pankreatu nebo žlučových cest,
- epileptické záchvaty nebo zvýšená tendence k záchvatům,
- epidurální podání při současně existujících onemocněních nervového systému a se současným systémovým podáváním glukokortikoidů.

Morfin nemá být používán k léčbě plicního edému způsobeného chemickým drážděním dýchacích cest.

Při používání opioidů byla hlášena závažná život ohrožující nebo fatální respirační deprese, a to i v případě použití podle doporučení. Respirační deprese, pokud není okamžitě rozpoznána a léčena, může vést k zástavě dýchání a úmrtí.

Při podání morfinu intravenózně nebo epidurálně má být k dispozici antagonist a opiátů a zařízení pro podávání kyslíku a monitorování dýchání.

Pokud je lék podáván epidurálně jako jednotlivé dávky, má být pacient v zařízení umožňujícím adekvátní monitorování. Vzhledem k tomu, že může dojít k opožděné respirační depresi, má sledování pokračovat po určitou dobu závisající na stavu pacienta a nejméně 24 hodin po každé dávce.

Pokud je morfin podáván kontinuální řízenou mikroinfuzí (např. katétrem), sledování pacienta má pokračovat alespoň 24 hodin po podání každé testovací dávky a několik dní po chirurgické implantaci katétru, jak je potřeba pro další monitorování a úpravu dávky.

Opiátový antagonist a resuscitační zařízení má být okamžitě k dispozici také vždy, když je zásobník mikroinfuzního zařízení doplněn morfinem nebo pokud se s ním jakkoli manipuluje. Během pokusu o epidurální injekci mají být také snadno dostupná zařízení, léky a vybavení nezbytné pro léčbu neúmyslné intravaskulární injekce.

Pacienti s dlouhodobou epidurální léčbou bolesti mají být sledováni z hlediska snížení analgetických účinků, neočekávané bolesti a neurologických příznaků, aby se minimalizovalo riziko potenciálně nezvratných neurologických komplikací.

Rychlá intravenózní injekce léku může mít za následek zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků vyvolaných opiáty; po rychlé intravenózní injekci se objevily závažná respirační deprese, apnoe, hypotenze, periferní cirkulační kolaps, rigidita hrudní stěny, srdeční zástava a anafylaktoidní reakce.

Vzhledem k analgetickému účinku morfinu mohou být maskovány závažné intraabdominální komplikace, např. intestinální perforace.

Rifampicin může snížit plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je třeba monitorovat analgetický účinek morfinu a upravit dávky morfinu.

Zejména u vysokých dávek se může objevit hyperalgezie, která neodpovídá na další zvýšení dávky morfinu. Může být nutné snížit dávku morfinu nebo změnit opioid.

Morfin má potenciál zneužití podobný jiným silným opioidním agonistům, a má být používán se zvláštní opatrností u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog.

Závislost a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom)

Užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo tolerance. Riziko se zvyšuje s délkou užívání léku a s vyššími dávkami. Příznaky lze minimalizovat úpravou dávky nebo lékové formy a postupným vysazením morfinu. Jednotlivé příznaky viz bod 4.8.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné používání přípravku Maracex a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Maracex současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Akutní hrudní syndrom (acute chest syndrome, ACS) u pacientů se srpkovitou anémií (sickle cell disease, SCD)

Vzhledem k možné souvislosti mezi ACS a užíváním morfinu u pacientů se SCD léčených morfinem během vazookluzivní krize je nutné pečlivě sledovat příznaky ACS.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní nedostatečnost nadledvin vyžadující sledování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky nedostatečnosti nadledvin mohou zahrnovat např. nauzeu, zvracení, ztrátu chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

Snížená hladina pohlavních hormonů a zvýšená hladina prolaktinu

Dlouhodobé užívání opioidních analgetik může být spojeno se sníženými hladinami pohlavních hormonů a zvýšenou hladinou prolaktinu. Příznaky zahrnují snížené libido, impotenci nebo amenoreu.

Pediatrická populace

Při léčbě novorozenců a mladších kojenců je třeba postupovat s opatrností a zvážit nižší dávkování, protože mohou být citliví na účinky opioidů, zejména na jejich depresivní účinek na dýchání.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, kterých je třeba se vyvarovat

Barbituráty

Barbituráty zesilují respirační a tlumivé účinky opiátů a opioidů. Proto je třeba se této kombinace vyvarovat.

Alkohol

Malá množství alkoholu mohou značně zvýšit slabé respirační a tlumivé účinky morfinu. Proto je třeba se této kombinace vyvarovat.

Inhibitory MAO

Inhibitory MAO mohou zesilovat účinek morfinu (respirační deprese a hypotenze). Během souběžné léčby pethidinem a inhibitory MAO byl hlášen serotoninový syndrom, a výskyt této reakce nelze během souběžné léčby morfinem a inhibitory MAO vyloučit.

Kombinace, které mohou vyžadovat úpravu dávkování

Gabapentin

Při výběru léčby je třeba věnovat pozornost riziku CNS symptomů. Pokud jsou tyto dva přípravky podávány souběžně, je třeba zvážit snížení dávky gabapentinu. Pacienti mají být pečlivě sledováni, pokud jde o příznaky deprese CNS, jako je somnolence, a dávka gabapentinu má být odpovídajícím způsobem snížena.

Rifampicin

Rifampicin může zeslabit účinnost morfinu a mohou být zapotřebí vyšší koncentrace morfinu než obvykle.

Amitriptylin, klomipramin a nortriptylin

Amitriptylin, klomipramin a nortriptylin zesilují analgetický účinek morfinu, pravděpodobně prostřednictvím zvýšené plazmatické expozice. Může být nezbytné upravit dávkování.

Smíšené agonisté/antagonisté morfinu

Smíšené agonisté/antagonisté morfinu (buprenorfin, nalbufin, pentazocin) snižují analgetický účinek prostřednictvím kompetitivní inhibice receptorů, což zvyšuje riziko abstinenčních příznaků.

Kombinace s nejasným klinickým významem

Baklofen

Kombinace morfinu a intratekálně podaného přípravku Lioresal způsobila snížení krevního tlaku u pacienta. Riziko, že tato kombinace může způsobit apnoe nebo jiné CNS symptomy, nelze vyloučit.

Hydroxyzin

Souběžné podávání hydroxyzinu a morfinu může prostřednictvím aditivního účinku způsobit zvýšení deprese CNS a ospalost. Je třeba zvážit přechod na nesedativní antihistaminikum.

Methylfenidát

Methylfenidát může zvýšit analgetický účinek morfinu. Během souběžného podávání je třeba zvážit snížení dávky morfinu.

Nimodipin

Nimodipin může zvýšit analgetický účinek morfinu. Během souběžného podávání je třeba zvážit snížení dávky morfinu.

Ritonavir

Plazmatické koncentrace morfinu mohou být sníženy jako důsledek indukce glukuronidace souběžně podávaným ritonavirem použitým jako antivirotikum nebo farmakokinetický booster jiného inhibitoru proteázy.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání současného užívání (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití morfinu u těhotných žen existuje omezené množství údajů.

Nebylo zjištěno, že morfin způsobuje vrozené vady plodu. Morfin prochází placentární bariérou. Z tohoto důvodu musí být morfin během těhotenství používán pouze v případech, kdy přínos pro

matku jednoznačně převyšuje riziko pro dítě. U porodních bolestí má být morfin podáván pouze lokálně do epidurálního nebo spinálního prostoru, protože systémové použití může prodloužit porod a způsobit respirační depresi u novorozence. Podávání morfinu matce během těhotenství může u dítěte způsobit závislost na opioidech a po narození vést k rozvoji abstinčních příznaků. Novorozence, jejichž matky dostávaly během těhotenství nebo během porodu opioidní analgetika, je třeba sledovat s ohledem na příznaky respirační deprese nebo syndromu z vysazení léku (abstinčního syndromu) u novorozence. Léčba může zahrnovat podávání opioidu a podpůrnou péči. V případě závažné respirační deprese má být podáván specifický opioidní antagonist.

Kojení

Morfin je vylučován do mateřského mléka, kde dosahuje vyšších koncentrací než v plazmě matky. Pokud je matka léčena morfinem, není kojení kvůli riziku respirační deprese u dítěte doporučeno.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o účincích morfinu na fertilitu mužů nebo žen. Studie na zvířatech prokázaly, že morfin může snížit fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Morfin má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Není známo: anafylaktoidní reakce.

Psychiatrické poruchy

Není známo: závislost.

Poruchy nervového systému

Časté: únava, somnolence, závrať.

Méně časté: hypoventilace (prostřednictvím inhibice centrálního nervového systému), euforie, závrativost, bolest hlavy, poruchy spánku, neklid, přechodné halucinace, zmatenost, problémy s rovnováhou, abnormální vidění, zvýšený intrakraniální tlak, změny nálady, agitovanost, třes, svalové záškuby, křeče, ztuhlost svalů.

Velmi vzácné: vysoké dávky mohou způsobit excitaci centrálního nervového systému, která se může projevit jako křeče.

Není známo: alodynie, hyperalgie (viz bod 4.4), hyperhidróza.

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, nauzea, zvracení.

Méně časté: sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: spasmus žlučových cest.

Srdeční poruchy

Vzácné: bradykardie, tachykardie, palpitace.

Cévní poruchy

Vzácné: hypotenze, hypertenze, návaly.

Velmi vzácné: flebitida (hlášená po parenterálním podání).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: hypoventilace.
Velmi vzácné: pulmonální edém.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: retence moči po epidurálním podání.
Časté: retence moči po parenterálním podání.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Méně časté: příznaky z vysazení léku u novorozenců, jejichž matky dostávaly morfin během těhotenství, jako je neklid, zvracení, zvýšená chuť k jídlu, podrážděnost, hyperaktivita, třesavka nebo třes, kongesce nosní sliznice, křeče, pronikavý pláč.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: pruritus, kopřivka, vyrážka, erytém a indurace v místě vpichu po intravenózním podání.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: bylo hlášeno několik případů myoklonu závislého na dávce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: psychická a fyzická závislost.
Velmi vzácné: anafylaktická reakce.
Není známo: syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom).

Závislost na léku a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom)

Užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo tolerance. Náhlé přerušování podávání opioidu nebo podávání antagonistů opioidů může vyvolat abstinenční syndrom, který se někdy může vyskytnout rovněž mezi dávkami. Léčba viz bod 4.4. Mezi fyziologické abstinenční příznaky patří: bolesti těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, abdominální kolika, nauzea, příznaky podobné chřipce, tachykardie a mydriáza. Mezi psychické příznaky patří dysforická nálada, úzkost a podrážděnost. V případě závislosti na léku se často jedná o „bažení po léku“.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Převládajícím příznakem předávkování morfinem je hypoventilace; frekvence dýchání nebo dechový objem nebo obojí jsou sníženy, pacient se stává cyanotickým a horní cesty dýchací jsou blokovány v důsledku ochabnutí svalů hrtanu a jazyka. Dýchání se stává nepravidelným, což nakonec vede k apnoe. Úroveň vědomí se snižuje; pacient je ospalý nebo v bezvědomí. Zornice se zmenšují, i když v souvislosti s asfyxií se mohou rozšířit. Tonus příčně pruhovaného svalstva je nižší než obvykle a kůže je chladná a vlhká. Pacient může mít bradykardii a hypotenzi. Může se objevit aspirační pneumonie. Významné předávkování může mít za následek cirkulační kolaps a zástavu srdce. V důsledku respiračního selhání může nastat úmrtí.

Léčba předávkování má být zaměřena na dostatečnost dýchání. Pokud je to nutné, má být dýchání podporováno mechanickou ventilací. Příznaky předávkování morfinem lze zvrátit použitím naloxonu. V tomto případě je potřeba vzít v úvahu krátké trvání účinku naloxonu – 1-3 hodiny. Stav pacienta po předávkování musí být monitorován po dlouhou dobu a naloxon má být podáván podle potřeby

v několika dávkách nebo jako kontinuální infuze. Při léčbě předávkování je třeba vzít v úvahu také skutečnost, že u pacienta se závislostí na opioidech naloxon způsobí akutní abstinenční příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přírodní opiové alkaloidy, morfin.
ATC kód: N02AA01

Morfin je opioidní agonista, který ovlivňuje zejména μ -opioidní receptory. Jeho účinky jsou podobné účinkům jiných opioidních agonistů, kteří ovlivňují μ -opioidní receptory.

Morfin zmírňuje bolest tím, že ovlivňuje jak vnímání bolesti (nocicepce), tak subjektivní zkušenost související s bolestí. Při systémovém podávání přípravek ovlivňuje více míst, stejně jako periferní nervový systém, míchu a supraspinální oblast. Při epidurálním podání morfin přímo ovlivňuje opioidní receptory v míše a selektivně blokuje přenos nociceptivních nervových impulsů.

Analgetický účinek nastupuje rychle (během přibližně 5 minut) po intravenózním podání, a 30-60 minut po intramuskulární injekci. Analgetický účinek jedné dávky trvá 3-4 hodiny. Analgetický účinek po epidurálním podání lze pozorovat po asi 10 minutách, a maximální účinek je dosažen 45-60 minut po injekci. Při podání 4 mg morfin-hydrochloridu epidurálně pro pooperační bolest je doba trvání účinku 10-12 hodin. Účinek a trvání analgezie se liší v závislosti na chirurgickém postupu. Při léčbě nádorové bolesti může být analgetický účinek dávky 4 mg snížen a zkrácen.

Morfin způsobuje euforii a sedaci. Dlouhodobé podávání vysokých dávek vede k rozvoji tolerance a závislosti.

Nauzea a zvracení způsobené morfinem jsou výsledkem stimulace area postrema v prodloužené míše a částečně také vlivem na vestibulární systém. Nauzea často vzniká, když se pacient pohybuje.

Vzhledem k účinku morfinu je snížena citlivost dýchacího systému na parciální tlak oxidu uhličitého, snížena dechová frekvence a/nebo dechový objem a je oslabena rezistence k hyperkapnii a hypoxémii. Morfin tlumí reflex kašle.

Morfin má četné účinky na funkci autonomního nervového systému a vnitřních orgánů. Morfin může způsobovat uvolnění histaminu. Zvýšení aktivity parasympatických nervů, které inervují zornice, způsobuje miózu. Snižuje se motilita a objem sekrece žaludku, prodlužuje se vyprazdňování žaludku a zvyšuje se možnost jícnového refluxu. Tonus antrální části žaludku a první části dvanáctníku se zvyšuje. Biliární, pankreatická a střevní sekrece jsou sníženy. Tonus střev je zvýšen, ale motilita je snížena a absorpce vody střevem je zvýšena. Morfin může způsobit křeče žlučových cest. Morfin blokuje reflex močení a má také antidiuretický účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika morfinu není závislá na dávce.

Distribuce

Po intramuskulárním podání se koncentrace v plazmě zvyšuje na maximální během 10-20 minut. Distribuce do periferních tkání je rychlá. Morfin je z používaných opioidů nejméně rozpustný v tucích a prochází hematoencefalickou bariérou poměrně pomalu. Když je koncentrace na terapeutické úrovni, přibližně jedna třetina morfinu se váže na proteiny.

Absorpce

Po epidurálním podání se morfin dostává rostrálně také do systémového oběhu, což je důvod, proč se několik hodin po podání mohou projevit významné nežádoucí účinky, zejména hypoventilace.

Biotransformace

Morfin je primárně metabolizován glukuronidací. Jeho nejdůležitějšími metabolity jsou analgeticky neaktivní morfin-3-glukuronid a farmakologicky aktivní morfin-6-glukuronid, který je účinnější než morfin. Glukuronidace probíhá extrahepatálně. Morfin a jeho glukuronidy podstupují enterohepatální cirkulaci, malá množství morfinu lze několik dní po podání nalézt v moči a stolici.

Eliminace

Eliminace především 3-glukuronidu probíhá glomerulární filtrací. Pouze malé množství morfinu je vyloučeno beze změny. Eliminace 3-glukuronidu a 6-glukuronidu je ve spojení s poruchou funkce ledvin prodloužena a metabolity se mohou po opakovaném podání kumulovat.

Specifické populace

U mladých dospělých je poločas morfinu v plazmě 2-3 hodiny, a mírně delší pro morfin-6-glukuronid. U kojenců je glukuronidace zpočátku pomalejší; nicméně ve věku šesti měsíců je eliminace stejná jako u dospělých.

U starších osob je distribuční objem nižší než u mladých dospělých, proto se doporučuje použití nižších dávek. Po epidurálním podání je poločas morfinu v plazmě a v míšní tekutině 2-4 hodiny.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater ovlivňuje eliminaci morfinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neprokazují specifické riziko pro člověka. Tyto údaje jsou odvozeny z konvenčních studií týkajících se bezpečnosti, farmakologie a toxicity po opakovaném podání. Byly provedeny studie karcinogenity. Byly pozorovány účinky reprodukční toxicity.

Reprodukční toxicita: Při podávání během celého období těhotenství může morfin způsobit malformace CNS a změny v neurotransmiterových systémech, zpoždění růstu, atrofii varlat a závislost. Kromě toho morfin ovlivňuje mužské sexuální chování a fertilitu u některých živočišných druhů. U samců potkanů byla hlášena snížená fertilita a chromozomální poškození gamet.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Soli morfinu jsou citlivé na změny pH a v alkalickém prostředí se mohou vysrážet. Sloučeniny inkompatibilní se solemi morfinu zahrnují aminofylin, sodné soli barbiturátů, fenytoin a ranitidin-hydrochlorid.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření:
Po otevření musí být přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 hodin při 25 °C a 2 °C až 8 °C s 0,9% roztokem chloridu sodného v polyethylenovém (PE) obalu.

Z mikrobiologického hlediska má být zředěný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla třídy I obsahující 1 ml, 5 ml nebo 10 ml injekčního/infuzního roztoku. Ampulky jsou baleny v polyvinylchloridové vložce. Vložky jsou baleny v krabičce.

Velikost balení:

10 nebo 50 ampulek po 1 ml.

5 nebo 10 ampulek po 5 ml nebo 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Maracex 20 mg/ml injekční/infuzní roztok je kompatibilní s 0,9% roztokem chloridu sodného v polyetylenovém (PE) obalu.

Přípravek obsahující viditelné částice nesmí být použit.

Maracex 20 mg/ml injekční/infuzní roztok nesmí být mísen s jinými přípravky.

Pouze pro jednorázové použití, veškerý obsah zbývající po použití musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

65/525/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2019