

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Morphine Kalceks 10 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Morphini hydrochloridum 10 mg/ml, což odpovídá morphinum 7,6 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirá, bezbarvá nebo nažloutlá tekutina, pH 3-5.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Závažné bolestivé stavy, které lze adekvátně zvládnout pouze opioidními analgetiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Podávání a dávkování musí být upraveny podle povahy a intenzity bolesti a celkového stavu pacienta. Individuální kritéria pro dávkování závisí na věku, hmotnosti, intenzitě bolesti a medikamentózní a analgetické anamnéze pacienta.

Dospělí: 1-1,5 ml injekčního roztoku (10-15 mg morfin-hydrochloridu) subkutánně nebo intramuskulárně 1-3krát denně. V naléhavých případech může být morfin podáván pomalu intravenózně.

Starší pacienti

Při léčbě morfinem je nutná opatrnost a počáteční dávka má být snížena.

Porucha funkce jater a ledvin

Při léčbě morfinem je nutná opatrnost a počáteční dávka má být snížena.

U pacientů s bronchiálním astmatem, obstrukcí horních cest dýchacích, poraněními lebky, peritoneální dialýzou, hypotenzí spojenou s hypovolemií, hypotyreózou, zánětlivým střevním onemocněním, pankreatitidou, spazmy žlučových cest nebo močovodu může být potřebné dávku snížit.

Monitorování léčby

Nauzea, zvracení a zácpa mohou být potlačeny podáním 0,25-0,5 mg atropinu subkutánně. Respirační deprese lze zvrátit použitím naloxonu.

Vysazení léčby

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

Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní podání.

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 ovlivněné alkoholem nebo hypnotiky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je nutná u pacientů s hypertrofií prostaty, myasthenia gravis.

Morfín nemá být používán při idiopatické bolesti nebo při bolesti s psychopatologickými charakteristikami (souvisejícími s nedostačující úlevou od bolesti).

Morfín samotný nemá být podáván během atak biliární nebo renální koliky, protože může prohlubovat křeče. V těchto případech může být morfín podáván v kombinaci se spasmolytikem.

Po encefalitidě mohou být účinky morfinu zesíleny.

Léčba inhibitory MAO, viz bod 4.5.

Hyperalgie, která neodpovídá na další zvýšení dávky morfinu, se může objevit zejména u vysokých dávek. Může být zapotřebí snížit dávku morfinu nebo změnit opioid.

Morfín má potenciál zneužití podobný jako v případě ostatních silných agonistických opioidů a je třeba jej používat se zvláštní opatrností u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog.

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

Závislost a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom)

Užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo snášenlivosti. 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.

Akutní hrudní syndrom u pacientů se srpkovitou anémií

Vzhledem k možné souvislosti mezi akutním hrudním syndromem a užíváním morfinu u pacientů se srpkovitou anémií léčených morfinem během vazookluzivní krize je nutné pečlivě sledovat příznaky akutního hrudního syndromu.

Nedostatečnost nadledvin

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

Snížené hladiny 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.

Riziko plynoucí ze souběžného užívání sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky

Souběžné používání přípravku Morphine Kalceks a sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny či podobné léčivé přípravky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je třeba tyto sedativní léčivé přípravky souběžně předepisovat pouze pacientům, pro něž neexistují jiné možnosti léčby. Je-li rozhodnuto o předepsání přípravku Morphine

Kalceks souběžně se sedativními léčivými přípravky, je třeba použít nejnižší účinnou dávku, přičemž léčba by měla být co nejkratší.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat s ohledem na příznaky respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich ošetřující osoby o těchto příznacích (viz bod 4.5).

Perorální antiagregační léčba inhibítorem P2Y12

Během prvního dne souběžné léčby inhibítorem P2Y12 a morfinem byla pozorována snížená účinnost léčby inhibítorem P2Y12 (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, kterým je třeba se vyvarovat

Barbituráty

Barbituráty zesilují respiračně depresivní účinek opiátů a opioidů. Proto je třeba se této kombinaci vyhnout.

Malá množství alkoholu

Malá množství alkoholu mohou značně zvýšit slabý respiračně depresivní účinek morfinu. Proto je třeba se této kombinaci vyhnout.

Inhibitory MAO

Inhibitory MAO mohou potencovat účinky morfinu (respirační deprese a hypotenze). Během souběžné léčby petidinem a inhibitory MAO byl hlášen serotoninový syndrom, a výskyt stejné reakce nelze vyloučit ani během souběžné léčby morfinem a inhibitory MAO.

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. Proto mají být pacienti pečlivě sledováni, pokud jde o příznaky deprese CNS, jako je somnolence, a dávka gabapentinu nebo morfinu má být odpovídajícím způsobem snížena.

Rifampicin

Rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci *perorálního* morfinu natolik významně, že k dosažení analgetického účinku jsou zapotřebí vyšší dávky než obvykle.

Amitriptylin, klomipramin a nortriptylin

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

Smíšení agonisté/antagonisté morfinu

Smíšení agonisté/antagonisté morfinu (*buprenorfin, nalbuřin, pentazocin*) snižují analgetický účinek prostřednictvím kompetitivní inhibice receptorů, což zvyšuje riziko abstinčních příznaků.

Kombinace s nejasným klinickým významem

Baklofen

U jednoho pacienta způsobila kombinace morfinu a intratekálně podaného přípravku Lioresal snížení krevního tlaku. Riziko, že tato kombinace způsobuje apnoe nebo jiné symptomy CNS, 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

Hladiny morfinu mohou být sníženy jako důsledek indukce glukuronidace souběžně podávaným ritonavirem použitým jako antiretrovirový léčivý přípravek nebo farmakokinetický booster jiných inhibitorů proteázy.

Perorální inhibitor P2Y12

U pacientů s akutním koronárním syndromem léčených morfinem byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorální antiagregační léčby inhibitorem P2Y12. Tato interakce může souviset se sníženou gastrointestinální motilitou a může se vztahovat i na jiné opioidy. Klinický význam není znám, ale data naznačují potenciál snížené účinnosti inhibitoru P2Y12 u pacientů, kterým je současně podáván morfin a inhibitor P2Y12 (viz bod 4.4). U pacientů s akutním koronárním syndromem, u nichž nelze morfin vysadit a rychlá inhibice P2Y12 je považována za klíčovou, lze zvážit použití parenterálního inhibitoru P2Y12.

Sedativní léčivé přípravky, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky

Souběžné užívání opioidů se sedativními léčivými přípravky, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu dalšího účinku tlumícího centrální nervový systém. Dávku a dobu trvání souběžného užívání je třeba omezit (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Muži a ženy ve fertilním věku

Vzhledem k mutagenním vlastnostem nemá být morfin podáván mužům a ženám v produktivním/fertilním věku, pokud není zajištěna účinná antikoncepce (viz bod 5.3).

Těhotenství

O použití morfinu u těhotných žen existuje omezené množství údajů. Morfin prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Z tohoto důvodu může být morfin během těhotenství používán pouze v případech, kdy přínos pro matku jednoznačně převáží riziko pro dítě.

Dlouhodobé užívání morfinu během těhotenství může mít za následek vznik neonatálního opioidního abstinenčního syndromu. Morfin může prodloužit nebo zkrátit dobu trvání porodu. Pokud je podáván v průběhu porodu, může morfin zapříčinit respirační depresi novorozence. Novorozence, jejichž matky užívaly opioidní analgetika během těhotenství, je třeba sledovat s ohledem na příznaky novorozeneckého syndromu z vysazení léku (abstinenčního syndromu). Léčba může zahrnovat podávání opioidu a podpůrnou péči. Zvláště během 2 až 3 hodin před předpokládaným porodem má být Morphine Kalceks podáván pouze na základě přísné indikace a po analýze přínosu pro matku a rizika pro dítě.

Kojení

Morfin je vylučován do mateřského mléka, kde dosahuje vyšších koncentrací než v plazmě matky. Vzhledem k tomu, že u kojenců může být dosaženo klinicky významných koncentrací morfinu, kojení se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o účincích morfinu na fertilitu u mužů a žen.

Ze studií na zvířatech vyplynulo, že morfin může snížit fertilitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Morphine Kalceks má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně 20 % pacientů trpí nauzeou a zvracením. Většina nežádoucích účinků závisí na dávce.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. Frekvence byly hodnoceny v souladu s následující konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému:

Není známo: anafylaktoidní reakce.

Endokrinní poruchy:

Časté: zvýšené uvolňování ADH.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: dysforie.

Není známo: euforie, poruchy spánku, paměti a koncentrace, závislost.

Poruchy nervového systému:

Časté: sedace, závrať.

Méně časté: respirační deprese, dezorientace.

Není známo: alodynies, hyperalgezie (viz bod 4.4), hyperhidróza, křeče, myoklonus.

Poruchy oka:

Časté: mióza.

Srdeční poruchy:

Vzácné: palpitace, tachykardie, synkopa.

Cévní poruchy:

Vzácné: ortostatická hypotenze, hypertenze, hypotenze, periferní edém.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: bronchokonstrikce.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: zácpa, nauzea, zvracení.

Není známo: sucho v ústech.

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: spasmus žlučových cest.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně často: pruritus.

Není známo: kopřivka.

Poruchy ledvin a močových cest:

Časté: retence moči.

Méně časté: spasmus močových cest.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: slabost.

Není známo: syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom).

Sedace obvykle ustupuje po několika dnech podávání. Nauzea a zvracení v průběhu dlouhodobé léčby obvykle ustupují. U predisponovaných osob se mohou vyskytnout spazmy žlučových a močových cest. Respirační depresivní účinek závisí na dávce a zřídka je klinickým problémem.

Závislost a tolerance zpravidla nezpůsobují problémy s léčbou závažné onkologické bolesti.

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

Užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo snášenlivosti. Náhlé přerušování podávání opioidu nebo podávání antagonistů opioidů může vyvolat abstinenční syndrom, který se někdy může rovněž vyskytnout mezi dávkami. Léčba viz bod 4.4.

Mezi fyziologické abstinenční příznaky patří: bolesti těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, břišní kolika, nevolnost, příznaky podobné chřipce, tachykardie a mydriáza. Mezi psychologické příznaky patří dysforická nálada, úzkost a podrážděnost. V případě závislosti na lécích 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Známkami předávkování jsou zornice velikosti špendlíkové hlavičky, respirační deprese, nízký krevní tlak a aspirační pneumonie. V závažných případech se může objevit oběhové selhání a kóma.

V důsledku respiračního selhání může nastat smrt.

Léčba předávkování

Pokud je to opodstatněné, při perorálním podání výplach žaludku, živočišné uhlí, laxativum.

Respirační deprese způsobená intoxikací morfinem může být zvrácena naloxonem, počáteční dávka u dospělých je 0,4 mg (u dětí 0,01 mg/kg) pomalu intravenózně, dávka se v případě potřeby postupně zvyšuje.

Účelnou alternativou může někdy být kontinuální infuze naloxonu.

Terapie s dýchacím přístrojem, pokud je indikována (u plicního edému s PEEP ventilem). V případě závažné intoxikace nemůže naloxon nahradit terapii s dýchacím přístrojem. Intravenózní tekutina (roztok elektrolytu, glukóza), kontrola krevních plynů, korekce acidózy. Symptomatická léčba.

Toxicita

Potenciální letální dávka u dospělých (bez rozvoje tolerance) je obvykle v rozmezí 40-60 mg perorálně (30 mg parenterálně). Skopolamin, hypnotika a alkohol potencují toxické účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přírodní opiové alkaloidy, ATC kód: N02AA01

Morfin je opioidní analgetikum se silným analgetickým účinkem. Analgetický účinek je částečně způsoben změnou vnímání bolesti a částečně zvýšením prahu bolesti. Morfin pravděpodobně uplatňuje svůj analgetický účinek na různých úrovních CNS. U starších pacientů se účinek morfinu na zmírnění bolesti zvyšuje. Účinky morfinu na centrální nervový systém zahrnují také respirační depresi, psychiatrické symptomy, nauzeu a zvracení, miózu a uvolňování antidiuretického hormonu. Respirační depresivní účinek morfinu je způsoben inhibicí stimulačního účinku oxidu uhličitého na respirační centrum v prodloužené míše. Tento účinek může vést k respirační insuficienci u pacientů s poruchou ventilační schopnosti způsobenou plicním onemocněním nebo jinými léčivými přípravky. Starší pacienti mohou být citlivější na nežádoucí účinky. Intoxikace morfinem vyžaduje léčbu s respirační podporou a podávání antidota.

Morfin je metabolizován prostřednictvím konjugace na dva hlavní metabolity: morfin-6-glukuronid (M6G) a morfin-3-glukuronid (M3G). Mohou vzniknout také malá množství morfin-3,6-diglukuronidu. M3G má nízkou afinitu k opioidním receptorům, tj. nemá zdokumentovaný analgetický účinek, ale může přispět k excitačním účinkům. M6G je dvojnásobně silnější než morfin při systémovém podávání, a farmakologické účinky M6G nemohou být odděleny od účinků morfinu. Během dlouhodobé léčby přispívá významnou částí k analgetickým účinkům morfinu.

V důsledku stimulace dopaminových receptorů ve „spouštěcí zóně“ v prodloužené míše se může vyskytnout nauzea a zvracení. Zvýšené uvolňování antidiuretického hormonu během léčby morfinem přispívá ke snížení objemu moči. Morfin zvyšuje tonus hladkého svalstva gastrointestinálního traktu. To v důsledku pomalejšího průchodu potravy gastrointestinálním traktem způsobuje zácpu. Dále se zvyšuje tlak ve žlučových a močových cestách, což znamená, že morfin je méně vhodný při spazmech žlučových nebo močových cest.

Morfin má návykové charakteristiky a proti účinkům morfinu se může vyvinout tolerance. Obvykle to však nezpůsobuje žádný problém při léčbě silné bolesti související s karcinomem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika morfinu není závislá na dávce.

Absorpce

Maximální koncentrace v krvi je dosaženo během 10-20 minut.

Distribuce

Distribuční objem morfinu je přibližně 3 l/kg s vazbou na plazmatické proteiny přibližně 35 %. Morfin je široce distribuován po celém těle, zejména v ledvinách, játrech, plicích a slezině; nižší koncentrace se objevují v mozku a svalech. Morfin prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka (viz bod 4.6).

Biotransformace

Morfin je v játrech metabolizován na dva hlavní metabolity: morfin-3-glukuronid (M3G) (postrádá analgetický účinek, ale může přispívat excitačními účinky) a morfin-6-glukuronid (M6G) (účinnější než samotný morfin). Mohou vzniknout také malá množství morfin-3,6-diglukuronidu. Morfin a jeho metabolity podstupují enterohepatální cirkulaci.

Eliminace

Morfin je primárně eliminován glukuronidací a 5-10 % nezměněného morfinu je vylučováno močí. Clearance je přibližně 24 ml/min.kg a poločas rozpadu je přibližně 2-3 hodiny. Až 10 % dávky může být vyloučeno žlučí do stolice. M6G je vylučován močí, což při poruše funkce ledvin způsobuje kumulaci M6G.

Specifické populace

U pacientů s karcinomem jater může být zvýšena biologická dostupnost morfinu.

Porucha funkce jater

Zhoršená funkce jater ovlivňuje eliminaci morfinu.

Porucha funkce ledvin

Zhoršená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci morfinu. M6G se vylučuje močí. U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke kumulaci aktivního metabolitu M6G.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dlouhodobé studie tumorogenního potenciálu morfinu na zvířatech nebyly provedeny. V neklinických studiích byly pozorovány účinky genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity.

Mutagenní a tumorogenní potenciál

Existují zřetelně pozitivní poznatky týkající se mutagenity, které ukazují, že morfin má klastogenní účinek a že tento účinek navíc ovlivňuje gamety. Morfin tedy musí být považován za mutagenní látku a tento účinek lze předpokládat také u člověka.

Reprodukční toxicita

Studie na zvířatech prokázaly potenciál poškození potomků po celou dobu gestace (malformace CNS, zpomalení růstu, atrofie varlat, změny v neurotransmiterních systémech a vzorcích chování, závislost). Navíc morfin působil na sexuální chování a plodnost samců různých živočišných druhů. U samců potkanů byla hlášena snížená fertilita a poškození chromozomů v gametách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla, 10 x 1 ml.

5 ampulek v polyethylenové vložce. 2 vložky jsou balené v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Potřísnění kůže a očí může způsobit pálivou bolest, zarudnutí a pruritus. Je nutné se vyhnout přímému kontaktu s přípravkem.

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)

65/443/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 3. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 8. 2020