

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sevredol 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sevredol 20 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg pentahydrát morfin-sulfátu (odpovídající 15 mg morfinu)

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 197,5 mg laktózy a 0,023 mg hlinitého laku oranžové žlutí.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Sevredol 20 mg: růžové potahované bikonvexní tablety tvaru tobolky, půlicí rýha, na levé straně vyraženo „IR“, na pravé straně „20“.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Sevredol jsou určeny k tlumení silné bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování přípravku Sevredol musí být přizpůsobeno závažnosti bolesti a individuální citlivosti pacienta.

Dospělí a dospívající starší 12 let

Dávkování tablet Sevredol závisí na intenzitě bolesti a na předchozí anamnéze analgetických potřeb pacienta. Neurčí-li lékař jinak, užívá se 1/2 tablety nebo 1 tableta přípravku Sevredol každé čtyři hodiny. Narůstající intenzita bolesti nebo tolerance k morfinu vyžaduje zvýšení dávky tablet tak, aby bylo dosaženo požadované úlevy od bolesti.

Dostatečně vysokou dávku je třeba podat pacientům při přechodu z parenterálního morfinu na tablety Sevredol. Důvodem je vyrovnání případného snížení analgetického účinku spojeného s perorálním podáním. Znamená to obvykle zvýšení o 100 %. U těchto pacientů je potřebná individuální úprava dávkování.

Děti od 6 do 12 let

Děti ve věku 6-12 let užívají 5-10 mg léčivé látky po 4 hodinách.

Pokud jsou nutné vyšší denní dávky, je třeba zvážit užívání jiných vhodných léčivých látek, buď jako alternativa nebo v kombinaci s přípravkem Sevredol.

Porucha funkce jater a ledvin

Pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin je třeba podávat přípravek Sevredol se zvláštní opatrností.

Starší pacienti

Starší pacienti (obvykle od věku 75 let) a pacienti ve špatném celkovém zdravotním stavu mohou být citlivější na morfin. Dávky těmto pacientům je třeba titrovat s větší opatrností a/nebo používat delší intervaly mezi jednotlivými dávkami. Může být nutné podávat nižší dávky než u ostatních dospělých pacientů.

Zvláštní pokyny k titraci dávky

Pro první stanovení dávky lze použít formy s nižším obsahem léčivé látky, eventuálně také současně se stávající léčbou tabletami s prodlouženým uvolňováním.

Obecně platí, že má být podána dostatečná dávka s cílem podat v individuálním případě nejnižší analgeticky účinnou dávku.

Při léčbě chronické bolesti je lépe dodržovat při dávkování předem definovaný časový rozvrh.

Pacientům, kteří podstoupí jiný dodatečný zákrok za účelem léčby bolesti (např. operaci, blokaci plexu), je třeba po zákroku znovu natitrovat dávku.

Způsob podání

Perorální podání

Potahované tablety se polykají celé, zapijí se dostatečným množstvím tekutiny a užívají se nezávisle na jídle.

Tablety lze rozpůlit v místě rýhy na dva stejné díly, pokud je to pro dávkování nutné.

Délku léčby stanoví lékař v závislosti na pacientově bolesti.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Sevredol je třeba se s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti.

V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud u pacienta již léčba přípravkem Sevredol není nutná, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům. Pokud není k dispozici adekvátní kontrola bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Přípravek Sevredol se nemá používat déle, než je nezbytné.

U pacientů vyžadujících dlouhodobou léčbu bolesti je třeba pravidelně v krátkých intervalech kontrolovat (například vysazením jedné nebo několika dávek), zda a v jaké dávce pokračovat v užívání přípravku. Je možné, že pacient bude potřebovat přejít na vhodnější lékovou formu. U stavů chronické bolesti je upřednostňováno pevné dávkovací schéma.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- paralytický ileus
- náhlá příhoda břišní
- onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, depresí dechu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláště pečlivé sledování a v případě potřeby snížení dávky je nutné u pacientů, kteří trpí:

- poruchami respirační funkce
- závažným cor pulmonale
- spánkovou apnoí
- souběžným podáváním léků tlumících CNS (viz níže a bod 4.5)
- tolerancí, fyzickou závislostí a při vysazení (viz níže)
- poruchou z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD)
- psychickou závislostí, zneužíváním a anamnézou zneužívání návykových látek (viz níže)
- poraněním hlavy, intrakraniální lézí nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu
- hypotenzí při hypovolemii
- poruchou funkce žlučových cest
- pankreatitidou
- těžkou poruchou funkce ledvin
- těžkou poruchou funkce jater
- hypertrofií prostaty se zbytkovou močí po vyprázdnění
- stenózou nebo kolikou močových cest
- obstrukčním nebo zánětlivým onemocněním střev
- feochromocytomem
- hypotyreózou
- epilepsií nebo zvýšeným sklonem k záchvatům, neboť morfin může snížit práh pro vznik záchvatů u pacientů s epilepsií v anamnéze
- zácpou

Respirační deprese

Hlavním rizikem při předávkování opioidy je respirační deprese.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

V souvislosti s léčbou morfinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), která může být život ohrožující či fatální. Většina kožních nežádoucích účinků se vyskytla během prvních 10 dnů léčby. Pacienti mají být informováni o symptomech AGEP a musí být poučeni, aby v případě, že se u nich tyto příznaky objeví, vyhledali lékařskou pomoc.

Jestliže se objeví symptomy naznačující tyto kožní nežádoucí účinky, je nutné morfin vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Poruchy jater a žlučových cest

Morfin může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko vzniku symptomů žlučových cest a pankreatitidy.

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

Současné užívání přípravku Sevredol a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Sevredol 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).

Inhibitory MAO

Přípravek Sevredol se nemá používat u pacientů, kteří současně užívají nebo v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO), protože při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku MAO.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Sevredol, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované užívání přípravku Sevredol může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Sevredol může způsobit předávkování a/nebo úmrtí.

U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Sevredol a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a symptomech OUD. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje kontrolu současně podávaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se symptomy OUD je nutno zvážit poradu s adiktologem.

Zneužití perorální dávky pro parenterální aplikaci může mít za následek vážné nežádoucí účinky, které mohou být i fatální.

Perorální antiagregační léčba inhibitory P2Y₁₂

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

Neprůchodnost střev

Zvláštní opatrnosti je třeba při užívání přípravku Sevredol před chirurgickým zákrokem nebo po chirurgickém zákroku v průběhu prvních 24 hodin vzhledem k vysokému riziku neprůchodnosti střev nebo respirační deprese ve srovnání s neoperovanými pacienty.

Pacientům s podezřením na zpomalený gastrointestinální průchod je třeba podávat přípravek Sevredol se zvláštní opatrností.

Analgetický účinek morfinu může maskovat vážné intraabdominální komplikace, například perforaci střeva.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní insuficienci nadledvin, která vyžaduje sledování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky insuficience nadledvin mohou zahrnovat např. nauzeu, zvracení, sníženou chuť k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

Opioidy, jako například morfin-sulfát, mohou ovlivnit hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální nebo gonádovou osu. Některé změny mohou zahrnovat zvýšení sérového prolaktinu a snížení plazmatické hladiny kortizolu a testosteronu. Klinické příznaky mohou vyplývat z těchto hormonálních změn.

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.

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.

Hyperalgezie

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

Rifampicin

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

Přípravek Sevredol obecně není vhodný pro děti do 6 let, protože obsah léčivé látky je zde příliš vysoký.

Morfin má mutagenní vlastnosti, a proto je třeba podávat ho mužům a ženám v plodném věku pouze v případě, že používají účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Použití přípravku Sevredol může zapříčinit pozitivní výsledek při dopingové kontrole.

Sevredol obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sevredol 20 mg obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E 110). Toto barvivo může způsobit alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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 úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Morfin je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají jiné přípravky tlumící centrální nervový systém, kam patří mimo jiné: jiné opioidy, anxiolytika, sedativa a hypnotika (včetně benzodiazepinů a jiných trankvilizérů), antiepileptika (včetně gabapentinoïdů, např. pregabalín nebo gabapentin), celková anestetika (včetně barbiturátů), antipsychotika (včetně fenothiazinů), antidepressiva, centrálně působící antiemetika a alkohol. Jsou-li tyto léčivé přípravky užívány v kombinaci s obvyklými dávkami morfinu, mohou se objevit interaktivní účinky vedoucí k respirační depresi, hypotenzii, hluboké sedaci nebo kómatu.

Léky s anticholinergními účinky (například psychoaktivní léky, antihistaminika, antiemetika nebo léky k léčbě Parkinsonovy choroby) mohou zvýšit anticholinergní nežádoucí účinky opioidů (například zácpu, sucho v ústech nebo poruchy močení).

Cimetidin a další léky, které narušují metabolické dráhy jater, mohou zabránit rozkladu morfinu, a tím zvyšovat jeho koncentraci v krevní plazmě.

Morfin může zvýšit účinek svalových relaxancií.

U pacientů užívajících současně nebo v průběhu 14 dnů před zahájením léčby petidinem inhibitory MAO se vyskytly život ohrožující interakce postihující centrální nervový systém, respirační a cirkulační funkce. Podobnou interakci nelze vyloučit ani u morfinu. Morfin se nemá používat u pacientů užívajících inhibitory MAO, nebo kteří užívali inhibitory MAO v průběhu posledních dvou týdnů.

Současné užívání rifampicinu může účinek morfinu snížit.

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.

Kombinace morfinu a smíšeného agonisty/antagonisty jako je buprenorfin, nalbufin nebo pentazocin může teoreticky snížit analgetický účinek čistého agonisty např. přípravku Sevredol.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U člověka nejsou k dispozici adekvátní data pro posouzení potenciálního teratogenního rizika. Byla hlášena možná souvislost se zvýšeným výskytem tříselné kýly. Morfin proniká placentární bariérou. Studie prováděné na zvířatech prokázaly škodlivé účinky léku na mláďata během období březosti (viz 5.3). Proto se morfin během těhotenství nemá užívat, pokud prospěch pro matku nebude mnohem vyšší než riziko pro dítě.

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.

Porod

Morfin může prodloužit nebo zkrátit dobu porodu. U novorozenců, jejichž matkám byla podávána během porodu opioidní analgetika, je třeba sledovat příznaky respirační deprese a abstinenčního syndromu a podat jim v případě potřeby specifické antagonisty opioidů.

Kojení

Morfin se vylučuje do mateřského mléka a dosahuje v něm vyšších koncentrací než v mateřské plazmě. Při užívání morfinu se kojení nedoporučuje, protože u dítěte může dojít k dosažení klinicky relevantních koncentrací.

Fertilita

Morfin má mutagenní vlastnosti, a proto je třeba podávat ho mužům a ženám ve fertilním věku pouze v případě, že používají účinnou antikoncepci.

Ze studií na zvířatech vyplynulo, že morfin může snížit fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sevredol může zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby, po zvýšení dávky nebo po přechodu z jiného obdobného přípravku. Pacienti, u nichž je konkrétní dávka stabilizována, nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti musí vždy poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro klasifikaci frekvence nežádoucích účinků se používá následující konvence:

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

Méně časté	Hypersenzitivita
Není známo	Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné	Syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH; hlavní příznak: hyponatremie)
--------------	---

Psychiatrické poruchy

Morfin může vyvolat řadu nežádoucích psychiatrických účinků, jejichž intenzita a povaha se u jednotlivých pacientů může lišit (v závislosti na osobě a délce léčby).

Časté	Zmatenost, insomnie
Méně časté	Agitovanost, euforie, halucinace, změny nálad
Není známo	Abnormální myšlení, léková závislost (viz bod 4.4), dysforie

Poruchy nervového systému

Časté	Bolest hlavy, závratě, ospalost, bezděčné svalové kontrakce
Méně časté	Sedace (v závislosti na dávce), synkopa, parestezie, křeče, hypertonie
Velmi vzácné	Třes, alodynie
Není známo	Hyperalgesie (viz bod 4.4)

Poruchy oka

Méně časté	Postižení zraku
Není známo	Mióza

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté	Vertigo
------------	---------

Srdeční poruchy

Méně časté	Tachykardie, palpitace
Velmi vzácné	Bradykardie, akutní selhání srdce

Cévní poruchy

Méně časté	Snížení a zvýšení krevního tlaku, zrudnutí v obličeji
------------	---

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté	Dyspnoe
Méně časté	Plicní edém, respirační deprese (v závislosti na dávce), bronchospasmus
Není známo	Potlačení kašle, syndrom centrální spánkové apnoe

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté	Nauzea (zvláště na začátku léčby), zácpa (během chronické léčby)
Časté	Zvracení (zvláště na začátku léčby), sucho v ústech, bolest břicha, anorexie

Méně časté	Ileus, změny chuti, dyspepsie, dentální poruchy (ačkoliv nebyla stanovena jednoznačná příčinná souvislost s léčbou morfinem).
Vzácné	Zvýšení hladiny pankreatických enzymů nebo pankreatitida
Není známo	Pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté	Zvýšené hladiny jaterních enzymů
Není známo	Bolest žlučových cest, spasmus Oddiho svěrače

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté	Hyperhidróza, vyrážka
Méně časté	Kopřivka
Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné	Svalové spasmy, svalová ztuhlost
--------------	----------------------------------

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté	Retence moči
Vzácné	Renální kolika

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo	Erektilní dysfunkce, amenorea, snížené libido
------------	---

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté	Astenie, únava, svědění, malátnost
Méně časté	Periferní edém
Velmi vzácné	Horečka
Není známo	Tolerance léku, syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom), syndrom z vysazení léku u novorozenců

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

Opakované používání přípravku Sevredol může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

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: bolest těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, břišní kolika, nauzea, 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

Symptomy intoxikace

Protože citlivost na morfin se u jednotlivých pacientů značně liší, mohou se u dospělých objevit symptomy intoxikace po podání jedné dávky, která je ekvivalentní subkutánní nebo intravenózní aplikaci asi 30 mg. U pacientů s nádorovým onemocněním se tyto hodnoty často překračují bez závažných nežádoucích účinků.

Akutní předávkování morfinem se může projevit miózou, respirační depresí, somnolencí vedoucí ke strnulosti nebo kómatu a aspirační pneumonií. Zornice se nejdříve zcela smrští, ale potom se při silné hypoxii rozšíří. Dýchání se velice zpomalí (na 2-4 vdechy za minutu). Pacient začne být cyanotický.

I když krevní tlak zůstane zpočátku normální, má při průběhu intoxikace tendenci rychle klesnout. Dlouhodobý pokles krevního tlaku může vést k šoku. Může se vyskytnout tachykardie, bradykardie a rhabdomyolýza, která může vést až k selhání ledvin. Tělesná teplota klesá. Dochází k ochabnutí kosterního svalstva a někdy i ke generalizovaným záchvatům, především u dětí. V důsledku respiračního selhání nebo komplikací, například pulmonálního edému, může dojít k úmrtí.

Při předávkování morfinem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Léčba intoxikace

U pacientů v bezvědomí se zástavou dýchání se indikuje ventilační podpora, intubace a intravenózní aplikace antagonisty opioidu (např. 0,4 mg naloxonu i.v.). V případě dlouhodobé respirační insuficience je třeba dávku opakovat 1 až 3krát ve třiminutových intervalech, dokud se rychlost dýchání nevrátí do normálu a pacient neodpoví na bolestivý podnět.

Je nutné velice pečlivě sledovat pacienta (minimálně po dobu 24 hodin), protože doba účinku antagonisty opioidu je kratší než působení morfinu, takže lze očekávat recidivu respirační insuficience.

Dávka antagonisty opioidu u dětí je 0,01 mg na kilogram tělesné hmotnosti.

Dále je třeba učinit opatření na ochranu proti tepelným ztrátám a pro objemovou léčbu. V případě potřeby je třeba provést další podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika (anodyna)

ATC kód: N02A A01

Morfin je alkaloid fenanthrenového typu izolovaný z opiového máku (*Papaver somniferum*) s vlastnostmi agonisty. Morfin má výraznou afinitu k μ -receptorům.

Centrální účinky

Morfin má analgetické, antitusické, sedativní, respiračně depresivní, miotické, antidiuretické, emetické a později antiemetické účinky a také snižuje krevní tlak a tepovou frekvenci.

Periferní účinky

Endokrinní systém

Viz bod 4.4.

Další farmakologické účinky

Zácpa, kontrakce biliárních svěračů, zvýšený tonus svalů močového měchýře a vezikálního svěrače, opožděné gastrické vyprazdňování z důvodu zúžení pyloru, zarudnutí kůže, kopřivka a svědění z důvodu uvolňování histaminu a – u astmatiků – bronchospasmus. Studie *in vitro* a studie na

zvířatech prokázaly variabilní účinky přírodních opioidů, včetně morfinu, na složky imunitního systému. Klinický význam těchto zjištění není znám.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je morfin poměrně rychle absorbován, především z horní části tenkého střeva a do určité míry i ze žaludku. Jeho nízká absolutní biodostupnost (20% až 40%) je způsobena rozsáhlou extrakcí při prvním průchodu játry.

Distribuce

Morfin se váže přibližně z 20 až 35 % na bílkoviny v krevní plazmě, přednostně na albuminovou frakci. Distribuční objem morfinu se udává v rozsahu 1,0 až 4,7 l/kg po aplikaci jedné intravenózní dávky 4 až 10 mg. Vysoké koncentrace se nacházejí v tkáních jater, ledvin, gastrointestinálního traktu a svalů. Morfin proniká přes hematoencefalickou bariéru.

Při perorální aplikaci začíná morfin působit za 30-90 minut. Doba působení je přibližně 4-6 hodin a je mnohem delší při prodlouženém uvolňování léčivé látky.

K nástupu účinku při intramuskulárním nebo subkutánním podání dochází za 15-30 minut a při intravenózním podání za několik minut. Doba působení je přibližně 4-6 hodin bez ohledu na cestu podání (i.m., s.c., i.v.). Po epidurální nebo intratekální aplikaci se lokální analgetické účinky projeví za několik minut. Doba působení při epidurální aplikaci je přibližně 12 hodin a při intratekální aplikaci je ještě delší.

Biotransformace

Morfin je metabolizován především v játrech, ale také v intestinálním epitelu. Ústředním krokem je glukuronidace fenolické hydroxylové skupiny hepatickou UDP-glukuronyltransferázou a N-demetylace.

Hlavními metabolity jsou morfin-3-glukuronid a v menší míře morfin-6-glukuronid. Mimo jiné se také vytvářejí sulfátové konjugáty a produkty oxidativní metabolizace, například normorfin, morfin-N-oxid a morfin hydroxylovaný na pozici 2. Biologický poločas glukuronidů je podstatně delší než biologický poločas volného morfinu. Morfin-6-glukuronid je biologicky aktivní. Delší doba účinku u pacientů s renální insuficiencí může být způsobena tímto metabolitem.

Eliminace

Po perorálním nebo parenterálním podání se přibližně 80 % podané dávky morfinu vyloučí močí (10 % jako nezměněný morfin, 4 % jako normorfin a 65 % jako glukuronidy, přičemž morfin-3-glukuronid a morfin-6-glukuronid se vylučují v poměru 10:1). Eliminační poločas morfinu vykazuje u jednotlivých pacientů velkou variabilitu. Po parenterálním podání se pohybuje v průměru od 1,7 do 4,5 hodin, občas může dosáhnout až devíti hodin. Asi 10 % glukuronidů morfinu se vylučuje stolicí prostřednictvím žluči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při dlouhodobém užívání morfinu se citlivost CNS na morfin snižuje. Tento návykový efekt může být takový, že budou tolerovány dávky, které jsou při prvním podání toxické vzhledem k respirační depresi, kterou způsobují. Morfin má návykový potenciál vzhledem ke svému euforickému efektu (viz také bod 4.4).

Studie mutagenity poskytly jasné pozitivní výsledky udávající klastogenní účinky, a to i na zárodečné buňky. Morfin je tudíž považován za mutagen; tento efekt je třeba očekávat i u člověka.

Genotoxicita

Nebyly provedeny žádné registrační studie k posouzení mutagenního potenciálu morfinu.

V publikované literatuře bylo zjištěno, že morfin je mutagenní *in vitro* zvyšováním fragmentace DNA v lidských T-buňkách. Morfin byl popsán jako mutagenní v mikronukleovém testu *in vivo* u myši a měl pozitivní odezvu na indukci chromozomálních aberací v myších spermatidech a myších

lymfocytech. Na rozdíl od pozitivních nálezů studie *in vitro* v literatuře také ukázaly, že morfin nevyvolával chromozomální aberace v leukocytech člověka.

Kancerogenita

Dlouhodobé studie tumorogenního potenciálu morfinu na zvířatech nejsou k dispozici.

Reprodukční toxicita

U samců potkanů, kterým byla subkutánně podána opakovaná dávka morfinu, byla prokázána snížená fertilita.

Studie na zvířatech prokázaly potenciál morfinu působit poškození plodu během období březosti (malformace CNS, retardace růstu, testikulární atrofie, změny systému neurotransmiterů a změny chování, závislost). U různých druhů zvířat působil morfin také na sexuální chování samců a fertilitu samic.

Studie uvedená v literatuře u samic potkanů léčených i.p. až do 15 mg/kg/den morfinu před pářením, do 30 mg/kg/den v průběhu gravidity a až do 40 mg/kg/den po porodu vykazovala sníženou fertilitu matek, nárůst počtu mrtvých potomků, u živých potomků snížený růst, abstinenční příznaky a potlačení produkce spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

laktóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, povidon 25, magnesium-stearát, mastek potahová vrstva: částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, hlinitý lak erythrosinu, hlinitý lak oranžové žluti.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

blistr Al/PVC/PVDC, krabička

Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56 nebo 60 tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15
1100 Vídeň Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/300/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 5. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 11. 2024