

Sp. zn. suks243909/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml vodného roztoku obsahuje:
morphini sulfas pentahydricus 20 mg.

Jedna kapka odpovídá morphini sulfas pentahydricus 1,25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem
Natrium-benzoát (E 211) 1 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Téměř bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silná bolest nebo bolest nereagující na slabší analgetika, zejména nádorová bolest.

Přípravek Morfin sulfát Ardez je indikován u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (od 1 roku).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka přípravku Morfin sulfát Ardez se upravuje v závislosti na závažnosti bolesti a s ohledem na individuální citlivost pacienta.

Pod lékařskou kontrolou může být dávka zvýšena v závislosti na závažnosti bolesti a v závislosti na předchozím použití analgetik.

Doporučená dávka závisí na individuálním stavu bolesti a je uvedena v následující tabulce na základě jednotlivé dávky 0,2 až 0,3 mg morfin sulfátu/kg tělesné hmotnosti.

Věk (tělesná hmotnost)	Dávka
Kojenci a děti 1-5 let (10-20 kg)	Maximální dávka morfin-sulfátu 5 mg (odpovídá 0,25 ml tj. 4 kapky přípravku Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok) každé 4 hodiny.
Děti 6-12 let (20-40 kg)	Maximální dávka morfin-sulfátu 5-10 mg (odpovídající 0,25-0,5 ml, tj. 4-8 kapek přípravku)

	Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok) každé 4 hodiny.
Dospívající 13-16 let (40-50 kg)	Počáteční dávka morfin-sulfátu obvykle 10-20 mg (odpovídající 0,5-1,0 ml, tj. 8-16 kapek přípravku Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok) každých 4-6 hodin.
Dospělí a dospívající 16 let a starší	Počáteční dávka morfin-sulfátu obvykle 10-20 mg (odpovídající 0,5-1,0 ml, tj. 8-16 kapek přípravku Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok) každých 4-6 hodin.

Přípravek Morfin sulfát Ardez vzhledem ke své koncentraci není vhodný pro děti mladší než 1 rok.

Dávka se stanoví odpočítáním kapek z 20ml lahvičky (1 kapka = 1,25 mg morfin-sulfátu):

4 kapky = 5 mg morfin-sulfátu
8 kapek = 10 mg morfin-sulfátu
16 kapek = 20 mg morfin-sulfátu
24 kapek = 30 mg morfin-sulfátu

Po odměření dávky léčivého přípravku lahvičku opět uzavřete šroubovým uzávěrem.

Délka léčby

Přípravek Morfin sulfát Ardez není určen k dlouhodobé léčbě a nemá se používat déle, než je nezbytné. O délce léčby rozhoduje lékař v závislosti na stavu pacienta a na bolestech. V žádném případě nemá být přípravek Morfin sulfát Ardez používán déle, než je nezbytně nutné. Pokud se zdá, že je na základě povahy a závažnosti onemocnění nutné dlouhodobá analgezie pomocí přípravku Morfin sulfát Ardez, má být zavedeno pečlivé a pravidelné sledování v krátkých časových intervalech (je-li třeba, tak prostřednictvím dočasného pozastavení léčby, aby se vyhodnotilo, zda a v jakém rozsahu přetrvává potřeba léčby). V případě potřeby se mají použít vhodnější lékové formy. V případě stavů chronické bolesti je výhodný pevný dávkovací režim.

Starší pacienti

U starších pacientů nebo u pacientů, u kterých je nežádoucí sedace, má být dávkování sníženo. Starší pacienti (obvykle 75 let a starší) a pacienti se špatnou celkovou fyzickou kondicí mohou být na morfin citlivější. Proto musí být úprava dávky provedena pečlivěji a/nebo intervaly dávkování musí být prodlouženy. Je-li to vhodné, mají být použity spíše nižší dávky.

Pacienti s poruchou funkce jater a/nebo ledvin:

U pacientů s poruchou jater a/nebo ledvin a při podezření na zpomalený gastrointestinální průchod má být přípravek Morfin sulfát Ardez dávkován zvláště opatrně.

Podobnost mezi různými způsoby podání:

Dávkování morfinu se liší v závislosti na způsobu podání. Pokud jsou pacienti převáděni z jiných morfinových přípravků na přípravek Morfin sulfát Ardez, může být vhodná titrace dávky. Při převádění z jiného způsobu podání (s.c., i.v.) na perorální podání je třeba vzít v úvahu následující konverzní poměry, aby byla zachována stejná biologická dostupnost morfinu a srovnatelný analgetický účinek: x2 při přechodu ze subkutánní aplikace (s.c.) a x3 při přechodu z intravenózní (i.v.) aplikace.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Morfin sulfát Ardez 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. Náhlé přerušeni

podávání opioidů může vést ke vzniku abstinčního syndromu. Pokud u pacienta již léčba přípravkem Morfin sulfát Ardez není nutná, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinčním příznakům. Pokud není k dispozici adekvátní kontrola bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Roztok má být podáván s trochou tekutiny (voda nebo džus), nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní intoxikace alkoholem
- agitovanost u pacientů po požití alkoholu nebo hypnotik
- podezření na paralytický ileus
- náhlá příhoda břicha
- akutní poruchy jater (hepatitida, jaterní porfyrie)
- poranění hlavy a stavy se zvýšeným intrakraniálním tlakem
- astmatické záchvaty, akutní a těžká bronchiální obstrukce
- respirační nedostatečnost nebo respirační deprese, pokud není možné použití mechanické podpory dýchání
- současné podávání s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo do 2 týdnů od ukončení léčby IMAO (viz bod 4.5)
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek má být používán s opatrností u pacientů :

- s obstrukčními respiračními poruchami, sníženou respirační rezervou (např. kyfaskolióza, emfyzém nebo těžká adipóza)
- s cor pulmonale
- s nitrolební hypertenzí, pokud nejsou napojeni na umělou plicní ventilaci
- s hypotenzí při hypovolémii
- s poruchami vědomí
- se známou závislostí na opioidech. Pacientům závislým na opioidech lze předepsat morfin, pokud se to jeví jako nezbytné pro léčbu bolesti, zejména v případě akutních stavů. Doporučuje se zvláštní sledování léčby
- po operaci, během prvních 24 hodin
- 24 hodin před chordotomií. V takových případech má být zváženo přerušení léčby morfinem
- s chronickými poruchami ledvin nebo jater, pankreatitidou, myxedémem, adrenokortikální nedostatečností, hypotyreózou, feochromocytomem, hypertrofií prostaty s močovým reziduem (riziko ruptury močového měchýře v důsledku retence moči)
- se zánětlivým nebo obstrukčním onemocněním střev
- s obstrukcí žlučových nebo močových cest nebo se spasmy v oblasti žlučodů a močových cest v důsledku tvorby kamenů, protože morfin může tyto příznaky zhoršit
- po operaci biliárního systému, protože morfin může způsobit bolesti břicha
- se zpomalenou motilitou žaludku. Morfin způsobuje snížení motility žaludku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů již trpících těmito obtížemi.
- s epilepsií nebo zvýšenou náchylností k záchvatům. Morfin snižuje práh vzniku epileptických paroxysmů. Morfin má být u pacientů trpících epilepsií podáván pod přísnou lékařskou kontrolou a dávkování má být upraveno individuálně

- kterým jsou současně podáváni agonisté/antagonisté morfinu. Při podávání smíšeného agonisty/antagonisty (např. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbupin, viz bod 4.5) může dojít k vyvolání abstinenčních příznaků.

U starších pacientů, u pacientů se srdeční nedostatečností a s poruchou funkce jater nebo ledvin je nutné opatrné dávkování (v případě potřeby snížení dávky).

Podávání morfinu může vést k závažnému snížení krevního tlaku u pacientů se zhoršenou schopností udržovat normální krevní tlak (např. snížený objem krve, současné podávání fenothiazinů nebo některých anestetik).

Morfin může být zneužíván podobně jako jiní silní agonisté opioidů, u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog má být používán se zvláštní opatrností.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost) a abstinenční syndrom

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Morfin sulfát Ardez, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Riziko se zvyšuje s dobou užívání léku a s vyššími dávkami.

Opakované užívání přípravku Morfin sulfát Ardez 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 Morfin sulfát Ardez 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 Morfin sulfát Ardez 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.

To však nepředstavuje významný problém při léčbě pacientů se silnou bolestí.

Toto riziko může být sníženo, pokud je léčivo podáváno podle pevného časového plánu.

Prerušení léčby po opakovaném podání nebo podání opioidních antagonistů může vést k typické abstinenční reakci (abstinenční syndrom). Náhlé přerušení léčby po dlouhodobé léčbě může vést k nástupu abstinenčních příznaků během několika hodin. Abstinenční syndrom dosahuje maxima 36-72 hodin po ukončení morfinové terapie. Symptomy lze minimalizovat úpravou dávky nebo změnou lékové formy a postupným vysazením morfinu. Individuální příznaky viz bod 4.8.

Vyskytuje se zkřížená tolerance s jinými opioidy.

Ve srovnání s pacienty, kteří nepodstupují chirurgický zákrok, je použití přípravku Morfin sulfát Ardez spojeno se zvýšeným rizikem ileu nebo respirační deprese během pooperační fáze, a proto se má pacientům před operací a po ní podávat s opatrností.

Vzhledem k analgetickému účinku morfinu mohou být maskovány vážné intraabdominální komplikace, jako např. perforace střeva.

Adrenální nedostatečnost

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

V případě již existující adrenokortikální nedostatečnosti (např. Addisonova nemoc) má být monitorována koncentrace kortizolu v plazmě a v případě potřeby mají být dodávány kortikoidy.

Akutní syndrom hrudní stěny (ACS) u pacientů se srpkovitou anémií (SCD)

Vzhledem k možnému spojení mezi ACS a užíváním morfinu u pacientů s SCD léčených morfinem během vazookluzivní krize je třeba pečlivě sledovat příznaky ACS.

Snížení hladiny pohlavních hormonů a zvýšení hladiny prolaktinu

Dlouhodobé užívání opioidních analgetik může být spojeno se snížením hladiny pohlavních hormonů a zvýšením hladiny prolaktinu. Mezi příznaky patří snížené libido, impotence nebo amenorea.

Vzhledem k jeho mutagenním vlastnostem má být morfin plodným mužům a ženám, které mohou otěhotnět, podáván, pouze pokud jsou zaručena účinná antikoncepční opatření (viz bod 4.6).

Zejména při vysokých dávkách se může objevit hyperalgezie, která nereaguje na další zvýšení dávky morfinu. Může být nutné snížení dávky morfinu nebo změna opioidu.

Riziko při současném užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo podobná léčiva

Současné užívání přípravku Morfin sulfát Ardez 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 Morfin sulfát Ardez současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám 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).

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.

Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po ní je nutné sledovat analgetický účinek morfinu a ev. upravit jeho dávkování (viz bod 4.5).

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).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml (16 kapek), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Použití přípravku Morfin sulfát Ardez může vést k pozitivním výsledkům dopingových testů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání trankvilizérů, celkových anestetik, hypnotik, sedativ, myorelaxancií, antihypertenziv, gabapentinu nebo pregabalinu, tricyklických antidepresiv, fenothiazinů nebo alkoholu zvyšuje tlumivý účinek morfinu na CNS, spojený zejména s útlumem dechového centra. Jsou-li tyto léčivé přípravky užívány v kombinaci s obvyklými dávkami morfinu, mohou se objevit interaktivní účinky vedoucí k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci nebo kómatu.

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo podobná léčiva:

Současné užívání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo podobná léčiva, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního depresivního účinku na CNS. Dávka a doba současného užívání má být omezena (viz bod 4.4).

Léčiva s anticholinergním účinkem (např. psychotropní léky, antihistaminika, antiemetika, léčiva k léčbě Parkinsonovy choroby) mohou zvýšit anticholinergní vedlejší účinky opioidů (např. obstipace, sucho v ústech nebo poruchy močení).

Smíšení opioidní agonisté/antagonisté (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) snižují analgetický účinek kompetitivní inhibicí receptorů s rizikem výskytu abstinenčního syndromu (viz bod 4.4).

Pokud se inhibitory monoaminoxidázy použijí do 14 dnů před zahájením podávání morfinu nebo se podávají současně s morfinem, mohou se vyskytnout život ohrožující stavy způsobené postižením centrálního nervového systému, a to poruchy dýchání nebo krevního oběhu (viz bod 4.3).

Cimetidin inhibuje metabolismus morfinu. Klinický význam této interakce není znám. Nicméně cimetidin se má používat s opatrností alespoň na začátku léčby a dávky se mají zvyšovat postupně, aby se minimalizovalo riziko vedlejších účinků postihující centrální nervovou soustavu.

Morfin může zvýšit účinek svalových relaxancií a antihypertenziv.

Rifampicin do značné míry indukuje metabolismus perorálně podávaného morfinu. Může být nutné zvýšit dávku (viz bod 4.4).

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.

Současné podávání morfinu a antihypertenziv může zvýšit hypotenzní účinky antihypertenziv nebo jiných léků s hypotenzními účinky.

Klomipramin a amitriptylin zvyšují analgetický účinek morfinu, který lze částečně přičíst zvýšené biologické dostupnosti. Může být nutné upravit dávku.

Je třeba se vyhnout kombinaci s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Morfin nesmí být používán během těhotenství, protože předklinické studie prokázaly možnost poškození plodu (viz bod 4.3). Použití morfinu během porodu se nedoporučuje kvůli riziku respirační deprese u 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 podání opioidů a podpůrnou péči.

Kojení

Užívání během kojení se nedoporučuje, protože morfin se vylučuje do mateřského mléka. Pokud je matka dlouhodobě léčena, může se u novorozence vyskytnout syndrom z vysazení léku. Před podáním přípravku Morfin sulfát Ardez je proto nezbytné přerušit kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly, že morfin může snižovat fertilitu (viz bod 5.3).

Vzhledem k jeho mutagenním vlastnostem má být morfin podáván mužům a ženám ve fertilním věku, pouze pokud jsou zaručena účinná antikoncepční opatření.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Morfin sulfát Ardez má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit ospalost a snížit bdělost. To lze očekávat zejména při zahájení léčby, zvýšení dávky a změnách v medikaci, dále i v kombinaci s alkoholem a látkami s depresivními účinky na CNS.

Pacienti nesmí řídit a obsluhovat stroje, pokud užívají přípravek Morfin sulfát Ardez. Doba, po které mohou být tyto činnosti bezpečně obnoveny, je velmi závislá na pacientovi a musí být stanovena lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je klasifikován takto:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\,000$)
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické a anafylaktoidní reakce, astmatické záchvaty u citlivých pacientů.
Endokrinní poruchy	Vzácné	Třes, hypotermie, zvýšený intrakraniální tlak.
	Velmi vzácné	Syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH, s hyponatrémií jako hlavním příznakem).
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Změny nálady, většinou euforie, ale také dysforie.
	Časté	Změny aktivity (většinou sedace, ale také zvýšená aktivita nebo agitovanost), nespavost a změny kognitivních a smyslových funkcí (např. poruchy myšlení, změněná schopnost chápání a halucinace, zmatek).
	Velmi vzácné	Závislost (viz bod 4.4), snížené libido nebo snížená potence.

Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, bolest hlavy.
	Méně časté	Dezorientace, agitovanost, sedace, změna nálady, somnolence, závratě.
	Velmi vzácné	Chvění, mimovolní záškuby svalů, epileptické záchvaty.
	Není známo	Alodynie, hyperalgie (viz bod 4.4), hyperhidróza.
Poruchy oka	Časté	Mióza.
	Vzácné	Rozmazané vidění, diplopie a nystagmus.
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace, zrudnutí (obličej).
	Vzácné	Snížený krevní tlak, bradykardie, tachykardie, generalizovaná astenie až po synkopu a srdeční nedostatečnost.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Respirační deprese, bronchospasmus.
	Velmi vzácné	Dušnost
	Není známo	Syndrom centrální spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení (zejména na začátku terapie), obstipace, anorexie, dyspepsie a změny chuti.
	Méně časté	Sucho v ústech, kolika.
	Vzácné	Zvýšení pankreatických enzymů, pankreatitida.
	Velmi vzácné	Ileus, bolest břicha.
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Biliární spasmus.
	Velmi vzácné	Zvýšení hodnot jaterních enzymů.
	Není známo	Spasmus Oddiho svěrače
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pocení, reakce z přecitlivělosti, jako je kopřivka, pruritus
	Velmi vzácné	Jiné kožní reakce, jako je exantém a periferní edém (reverzibilní po ukončení léčby). Morfin uvolňuje histamin, a proto může způsobit kopřivku, další kožní reakce a svědění.
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Svalové křeče, ztuhlost svalů.
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence moči, antidiuretický účinek, spasmus močovodu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Syndrom z vysazení léku.

Psychiatrické poruchy

Morfin vykazuje různé psychiatrické nežádoucí účinky, které se vzhledem k závažnosti a povaze vyskytují u jednotlivých pacientů různě (v závislosti na osobnosti a délce léčby).

Poruchy oka

Mióza je typický doprovodný symptom.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených v podmínkách intenzivní péče byly hlášeny nekardiogenní plicní edémy.

Gastrointestinální poruchy

Aby se zabránilo nauzey a zvracení, může být morfin podáván společně s antiemetiky. Zácpa může být léčena projímadlem.

Závislost na léku a abstinenční syndrom

Použití opioidních analgetik může být spojeno s vývojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo tolerance. Opakované používání přípravku Morfin sulfát Ardez 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).

Pokud je podávání opioidů náhle přerušeno nebo jsou podány opioidní antagonisté, může to vyvolat abstinenční syndrom; ten může být někdy zaznamenán i mezi jednotlivými dávkami. Informace ohledně vhodného postupu viz bod 4.4.

Mezi fyzické abstinenční příznaky patří: bolesti těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, břišní kolika, nauzea, příznaky podobné chřipce, tachykardie a mydriáza. Mezi psychické příznaky patří dysforická nálada, úzkost a podrážděnost. Při závislosti na léku se často vyskytuje „touha po léku“.

Příznaky předávkování jsou respirační deprese a hypotenze s oběhovými poruchami a progresivním kómatem, těmto příznakům lze zabránit správným dávkováním. U kojenců mohou nastat záchvaty.

V závislosti na dávce způsobuje morfin respirační depresi a sedaci různého rozsahu od mírné únavy po ospalost. Respirační nedostatečnost může vést až k úmrtí.

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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Příznaky:

Příznaky intoxikace morfinem a předávkování jsou respirační deprese, aspirační pneumonie, mióza (zúžené zorničky) a hypotenze. V případě výrazné hypoxie jsou zorničky rozšířené, dýchání je výrazně utlumené (2–4 nádechy za minutu), pacient se stává cyanotickým.

Ve vážnějších případech může dojít k selhání oběhu a hlubokému kómatu.

Zpočátku zůstává krevní tlak normální, ale s progresí intoxikace výrazně klesá.

Přetrvávající pokles krevního tlaku může vést k šoku. Může dojít k tachykardii, bradykardii a rabdomyolýze. Tělesná teplota klesá. Kosterní svaly se uvolňují; Občas se mohou vyvinout generalizované záchvaty, zejména u dětí. Úmrtí může nastat při respiračním selhání nebo v důsledku komplikací, jako je plicní edém.

Léčba:

Uvádí se především zprůchodnění dýchacích cest a udržování jejich průchodnosti, a asistovaná, nebo řízená ventilace.

V případě výrazného předávkování se doporučuje intravenózní podání 0,4–0,8 mg naloxonu. V případě potřeby může být podání opakováno ve 2–3minutových intervalech nebo může být nahrazeno infuzí 2 mg v 500 ml fyziologického roztoku nebo 5% roztoku dextrózy (0,004 mg / ml). Rychlost infuze závisí na dříve podaných dávkách a má být upravena podle reakce pacienta. Protože účinek naloxonu po

relativně krátké době (2-3 hodiny) mizí, je třeba pacienta pečlivě sledovat, dokud nebude dýchání spolehlivě zpět na normální úrovni.

Jedna dávka naloxonu u dětí je 0,01 mg na kg tělesné hmotnosti.

Pokud předávkování morfinem nezpůsobuje významné klinické respirační nebo oběhové poruchy, nemá být naloxon podáván. Pacientům se známou nebo předpokládanou fyzickou závislostí na morfinu musí být naloxon podáván s maximální opatrností. V těchto případech může náhlá nebo úplná antagonizace opioidních účinků způsobit akutní abstinenci příznaky.

Další podpůrná opatření (podávání kyslíku, vazopresorů, i.v. doplňování objemu) závisí na stavu pacienta.

Výplach žaludku má být proveden do 2 hodin po požití morfinu a to pouze u pacientů s příznaky předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, přírodní opiové alkaloidy

ATC kód: N02AA01

Morfin se váže na specifické receptory umístěné v CNS a v různých periferních orgánech. Pocit bolesti a afektivní reakce na bolest je snížena interakcí s receptory CNS.

Centrální účinky

Morfin má analgetický účinek závislý na dávce. Může působit na psychomotoriku a vyvolat v závislosti na dávkách sedaci nebo excitaci.

Morfin má antitusické, sedativní, uklidňující a antidiuretické účinky.

Morfin i při terapeutických dávkách způsobuje depresi dechového centra a snižuje expektorační reflex. Působení morfinu na centrum zvracení (přes chemo-receptorovou zónu) a na vyprazdňování žaludku mu dává proměnlivé emetické vlastnosti (může mít emetický účinek, pokud je podáván v nižších dávkách, a pacientům, kteří nikdy morfin neužívali, nebo může mít naopak účinek antiemetický, a to při vyšších dávkách a při opakovaném podávání).

Morfin způsobuje miózu centrálního původu, která může být také příznakem chronické intoxikace.

Periferní účinky

Zácpa, kontrakce svěračů žlučových, zvýšení tonu svalů močového měchýře a svěrače močovodu, prodloužený průchod žaludku ovlivněný zúžením pyloru, návaly horka, kopřivka a svědění v důsledku uvolnění histaminu, u astmatických pacientů bronchospasmus, vliv na osu hypofýza-hypotalamus a následně vliv na hormonální účinky kortikoidů, pohlavních hormonů, prolaktinu a antidiuretického hormonu. Mohou se vyskytnout klinické příznaky způsobené změnami hladin těchto hormonů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se morfin sulfát rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Asi 25 % systémová biologická dostupnost morfinu je přičítána významnému metabolismu při prvním průchodu játry. Vrcholné plazmatické hladiny jsou dosaženy přibližně po 1 hodině od aplikace morfinového roztoku.

Distribuce a biotransformace

Morfin se distribuuje do tkání, vysoké koncentrace morfinu se vyskytují v ledvinách, plicích, játrech a slezině, nižší koncentrace jsou v CNS. Distribuční objem je uváděn na 1,0 až 4,7 l/kg.

Metabolismus probíhá ve střevech a v játrech, což vede k tvorbě morfin-glukuronidů, z nichž morfin-6-glukuronid je pravděpodobně farmakologicky aktivní. Morfin prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka. Předpokládá se akumulace u dítěte.

Eliminace

K eliminaci dochází primárně ledvinami ve formě konjugátů s dominantním eliminačním poločasem 2 hodiny. To odpovídá clearance 21-27 ml/min/kg. U starších pacientů se změněnou schopností exkrece se setkáváme s vyššími hladinami morfinu v plazmě. U pacientů s poruchou funkce ledvin mohou být plazmatické koncentrace morfin-glukuronidů vyšší. Jaterní nedostatečnost může snížit metabolismus morfinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita byla studována u několika druhů po p.o., i.v., i.p., s.c. a intraventrikulárním podávání. Pro LD₅₀ byly stanoveny hodnoty přibližně 500 mg/kg. Studie toxicity po opakovaném podání neprokázaly klinicky významné toxické reakce. Po přerušení chronického podávání se vyskytly abstinenční příznaky, které lze klasifikovat jako autonomní, somaticko-motorické reakce a reakce závislé na chování.

Předklinické studie ukázaly, že morfin sulfát indukoval chromozomální poškození somatických a zárodečných buněk u zvířat. U samců potkanů bylo hlášeno snížení plodnosti a poškození chromozomů v gametách. U lidí lze očekávat genotoxický potenciál. Studie karcinogenity morfinu nebyly provedeny. Několik výzkumů však ukázalo, že morfin může podpořit růst nádoru.

V předklinických studiích morfin vykazoval teratogenní potenciál a způsoboval mimo jiné poruchy CNS během organogeneze. Údaje od lidí nepodporují malformace nebo fetotoxicitu způsobenou morfinem.

Nelze učinit žádný konečný závěr, pokud jde o relevanci údajů, které ukazují na morfinu závislé potlačení různých imunitních parametrů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-benzoát (E 211)
Dihydrát dinatrium-edetátu
Kyselina citronová (pro úpravu pH)
Čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření lahvičky má být přípravek Morfin sulfát Ardez 20 mg/ml perorální kapky, roztok spotřebován do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z jantarově zbarveného skla (typ III Ph.Eur.) s 20 ml perorálního roztoku, uzavřená dětským bezpečnostním šroubovacím HDPE uzávěrem a integrovaným LDPE kapátkem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.,
V Borovičkách 278
252 26 Kosův
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

65/407/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 12. 2023