

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Maracex 20 mg/ml injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 20 mg morfinium-chloridu, čo zodpovedá 15,2 mg morfinu.  
Jedna ampulka (1 ml) obsahuje 20 mg morfinium-chloridu, čo zodpovedá 15,2 mg morfinu.  
Jedna ampulka (5 ml) obsahuje 100 mg morfinium-chloridu, čo zodpovedá 76 mg morfinu.  
Jedna ampulka (10 ml) obsahuje 200 mg morfinium-chloridu, čo zodpovedá 152 mg morfinu.

Pomocná látka so známym účinkom: jeden ml roztoku obsahuje 2,4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.  
Číry, bezfarebný alebo žltkastý roztok bez viditeľných častíc.  
pH roztoku je 3,0 - 5,0 a osmolalita je 280 - 310 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Závažné bolestivé stavy, ktoré sa môžu adekvátne zvládať len pomocou opioidných analgetík.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Pretože sa trvanie účinkov morfinu a intenzita, príčiny a dĺžka trvania bolesti veľmi líšia, a pretože sa morfin používa v súvislosti s napr. veľmi odlišnými chirurgickými postupmi, dávkovanie je individuálne.

##### ***Dospelí***

*Subkutánne alebo intramuskulárne podanie*

Dospelí: 5 - 20 mg, zvyčajná dávka je 10 mg, v prípade potreby opakovať každé 4 hodiny.

Starší pacienti: 5 - 10 mg na dávku.

Subkutánne podanie nie je vhodné pre pacientov s edémami.

##### *Intravenózne podanie*

Dospelí: 2,5 - 15 mg (ak je potrebné, zriediť v 0,9% fyziologickom roztoku), podané počas 4 až 5 minút.

##### *Epidurálne podanie*

Zvyčajná úvodná dávka je 2 - 4 mg, zvyčajne zriedené v 0,9% fyziologickom roztoku. Po ukončení analgetického účinku, zvyčajne po 6 - 24 hodinách, sa môže v prípade potreby podať nová dávka 1 - 2 mg. Pre dlhodobú liečbu bolesti u onkologických pacientov sú zvyčajne potrebné vyššie dávky a kontinuálna epidurálna infúzia.

Denná dávka u dospelých zvyčajne nepresahuje 100 mg denne, ale v niektorých individuálnych prípadoch je na zmiernenie bolesti potrebné použiť vyššiu dávku, najmä v neskorých štádiách ochorenia.

#### ***Pediatrická populácia***

*Subkutánne alebo intramuskulárne podanie:* 0,1 - 0,2 mg/kg (maximálna dávka 15 mg).

Subkutánne podanie nie je vhodné pre pacientov s edémami.

*Intravenózne podanie:* 0,05 - 0,1 mg/kg, podaných veľmi pomaly (odporúča sa zriediť v 0,9% fyziologickom roztoku).

Pri liečbe novorodencov a mladších dojčiat sa má morfín používať s opatrnosťou, pretože vzhľadom na ich nízku telesnú hmotnosť majú tendenciu byť na opioidy citlivejší, ako je normálne (pozri tiež časť 4.4).

#### ***Pacienti s poruchou funkcie obličiek***

Metabolity morfínu sa vylučujú obličkami. Pretože z jeho metabolitov je aktívny morfín-6-glukuronid, odporúča sa zníženie dávky, ak má pacient poruchu funkcie obličiek. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má použiť 75 % normálnej dávky a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má použiť 50 % normálnej dávky. Môžu sa použiť zvyčajné dávkovacie intervaly.

#### ***Pacienti s poruchou funkcie pečene***

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa zvyšuje polčas eliminácie. U pacientov s poruchou funkcie pečene má byť morfín podávaný s opatrnosťou a intervaly dávkovania sa v porovnaní so zvyčajnými intervalmi môžu predĺžiť.

#### ***Starší pacienti***

Úvodná dávka pre starších pacientov má byť nižšia ako normálna, a následné dávkovanie má byť titrované individuálne na základe odpovede. Pretože morfín sa u starších pacientov vylučuje pomalšie, môže byť potrebné znížiť aj celkovú dennú dávku, ak pacient dostáva morfín kontinuálne.

#### **Ukončenie liečby**

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

#### **Spôsob podávania**

Intramuskulárne, subkutánne, intravenózne a epidurálne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Stagnácia sekrétu v dýchacích cestách, respiračná depresia, akútne ochorenie pečene, stavy úzkosti ovplyvnené alkoholom alebo hypnotikami.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ak má pacient poruchu funkcie pľúc (emfyzém, cor pulmonale, hyperkapnia, hypoxia, významná obezita), je obzvlášť dôležité venovať pozornosť depresívnemu účinku morfínu na dýchanie. Morfín zvyšuje intrakraniálny tlak, takže nebezpečenstvo významného zvýšenia intrakraniálneho tlaku a hypoventilácie je u pacientov s poranením hlavy pri použití morfínu vyššie ako zvyčajne. Morfín tiež môže zakrývať znaky používané na hodnotenie úrovne vedomia. U pacientov s nízkym objemom krvi sa musí vziať do úvahy riziko hypotenzie. Pri liečbe pacientov s astmou alebo alergiami sa musia brať do úvahy účinky morfínu na uvoľňovanie histamínu.

Pri súbežnom používaní inhibítorov MAO je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pri pôrodných bolestiach sa morfín nesmie podávať systémovo, ale iba lokálne v epidurálnej alebo spinálnej oblasti.

Morfín sa nemá podávať, ak je pacient v stave zmätenosti spôsobenom alkoholom alebo hypnotikami.

Opakované použitie môže spôsobiť toleranciu a závislosť. Opatrnosť pri používaní je potrebná a zníženie dávky sa odporúča u starších pacientov a v nasledujúcich prípadoch:

- hypotenzia,
- hypotyreoidizmus,
- znížená respiračná rezerva,
- hypertrofia prostaty alebo striktúra uretry,
- poškodenie pečene alebo obličiek,
- ochorenie pankreasu alebo žlčových ciest,
- epileptické záchvaty alebo zvýšená tendencia k záchvatom,
- epidurálne použitie so súčasne existujúcimi ochoreniami nervového systému a súčasným systémovým podávaním glukokortikoidov.

Morfín sa nemá používať na liečbu pľúcneho edému spôsobeného chemickým dráždením dýchacích ciest.

Pri užívaní opioidov bola hlásená závažná, život ohrozujúca alebo fatálna respiračná depresia, aj keď sa používajú podľa odporúčaní. Respiračná depresia, ak nie je okamžite rozpoznaná a liečená, môže viesť k zastaveniu dýchania a úmrtiu.

Ak je morfín podávaný intravenózne alebo epidurálne, má byť k dispozícii antagonist a zariadenie na podávanie kyslíku a monitorovanie dýchania.

Ak je liek podávaný epidurálne ako jednotlivé dávky, pacient má byť v prostredí, kde je možné adekvátne monitorovanie. Keďže sa môže vyskytnúť oneskorená respiračná depresia, monitorovanie má pokračovať počas určitého času v závislosti od stavu pacienta a najmenej 24 hodín po každej dávke.

Keď sa morfín podáva prostredníctvom kontinuálnej kontrolovanej mikroinfúzie (napr. katétrom), monitorovanie pacienta má pokračovať aspoň 24 hodín po podaní každej testovacej dávky a niekoľko dní po chirurgickej implantácii katétra pre ďalšie monitorovanie a úpravu dávky.

Opiátový antagonist a resuscitačné zariadenie má tiež byť okamžite k dispozícii vždy, keď sa zásobník mikroinfúzneho zariadenia znovu naplní morfínom alebo ak sa s ním akokoľvek manipuluje. Počas pokusu o epidurálnu injekciu by mali byť tiež ľahko dostupné zariadenia, lieky a vybavenie potrebné na zvládnutie neúmyselnej intravaskulárnej injekcie.

Pacienti s dlhodobou epidurálnou liečbou bolesti majú byť sledovaní z hľadiska zníženia analgetických účinkov, neočakávanej bolesti a neurologických príznakov, aby sa minimalizovalo riziko potenciálne ireverzibilných neurologických komplikácií.

Rýchla intravenózna injekcia lieku môže viesť k zvýšenej frekvencii nežiaducich účinkov vyvolaných opiátmi; po rýchlej intravenózne injekcii sa vyskytli závažná respiračná depresia, apnoe, hypotenzia, periférny cirkulačný kolaps, rigidita hrudnej steny, zástava srdca a anafylaktoidné reakcie.

Vzhľadom na analgetický účinok morfínu môžu byť maskované závažné intraabdominálne komplikácie, napr. intestinálna perforácia.

Plazmatické koncentrácie morfínu sa môžu znížiť rifampicínom. Počas liečby rifampicínom a po jej skončení je potrebné sledovať analgetický účinok morfínu a upraviť dávkovanie morfínu.

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalgezia, ktorá nereaguje na ďalšie zvýšenie dávky morfínu. Môže byť potrebné zníženie dávky morfínu alebo zmena opioidu.

Morfín má potenciál zneužitia podobný iným silným opioidným agonistom a má sa používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s anamnézou zneužívania alkoholu alebo drog.

#### Závislosť a syndróm z vysadenia (abstinčný syndróm)

Použitie opioidných analgetík môže byť spojené so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Riziko sa zvyšuje s časom používania lieku a s vyššími dávkami. Príznaky možno minimalizovať úpravou dávky alebo liekovej formy a postupným vysadením morfiínu. Individuálne príznaky sú uvedené v časti 4.8.

#### Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné použitie Maracexu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Kvôli týmto rizikám má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, pre ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Maracexu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať byť čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. Preto sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

#### Antiagregačná liečba perorálnym inhibítorom P2Y12

Počas prvého dňa súbežnej liečby inhibítorom P2Y12 a morfiínom bola pozorovaná znížená účinnosť liečby inhibítorom P2Y12 (pozri časť 4.5).

#### Akútny hrudný syndróm (acute chest syndrome, ACS) u pacientov s ochorením kosáčikovitých buniek (sickle cell disease, SCD)

Vzhľadom na možnú súvislosť medzi ACS a použitím morfiínu u pacientov s SCD liečených morfiínom počas vazookluzívnej krízy je potrebné starostlivé monitorovanie príznakov ACS.

#### Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. Príznaky adrenálnej insuficiencie môžu zahŕňať napr. nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla, únavu, slabosť, závrat alebo nízky krvný tlak.

#### Znížená hladina pohlavných hormónov a zvýšená hladina prolaktínu

Dlhodobé používanie opioidných analgetík môže súvisieť so zníženými hladinami pohlavných hormónov a zvýšenou hladinou prolaktínu. K príznakom patrí znížené libido, impotencia alebo amenorea.

#### Pediatrická populácia

Pri liečbe novorodencov a malých dojčiat je potrebné postupovať opatrne a zvážiť nižšie dávkovanie, pretože môžu byť citliví na účinky opioidov, najmä na ich depresívny účinok na dýchanie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Kombinácie, ktorým je potrebné sa vyhnúť

##### *Barbituráty*

Barbituráty zosilňujú respiračné depresívne účinky opiátov a opioidov. Preto je potrebné sa tejto kombinácii vyhnúť.

##### *Alkohol*

Malé množstvo alkoholu môže výrazne zvýšiť slabé respiračné a depresívne účinky morfiínu. Preto je potrebné sa tejto kombinácii vyhnúť.

##### *Inhibitory MAO*

Inhibítory MAO môžu zosilňovať účinky morfinu (respiračná depresia a hypotenzia). Počas súbežnej liečby petidínom s inhibítormi MAO bol hlásený serotonínový syndróm, a výskyt tej istej reakcie nemožno vylúčiť ani počas súbežnej liečby morfinom a inhibítormi MAO.

#### Kombinácie, ktoré môžu vyžadovať úpravu dávkovania

##### *Gabapentín*

Pri výbere liečby je treba venovať pozornosť riziku príznakov CNS. Ak sú oba lieky podávané súbežne, je potrebné zvážiť zníženie dávky gabapentínu. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy depresie CNS, ako je ospalosť, a dávka gabapentínu sa má zodpovedajúcim spôsobom znížiť.

##### *Rifampicín*

Rifampicín môže oslabiť účinnosť morfinu a môžu byť potrebné vyššie koncentrácie morfinu, ako je obvyklé.

##### *Amitriptylín, klomipramín a nortriptylín*

Amitriptylín, klomipramín a nortriptylín zvyšujú analgetický účinok morfinu, pravdepodobne prostredníctvom zvýšenej plazmatickej expozície. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie.

##### *Zmiešané agonisty/antagonisty morfinu*

Zmiešané agonisty/antagonisty morfinu (buprenorfín, nalbufín, pentazocín) znižujú analgetický účinok prostredníctvom kompetitívnej inhibície receptorov, čo zvyšuje riziko abstinenčných príznakov.

#### Kombinácie s nejasným klinickým významom

##### *Baklofén*

Kombinácia morfinu a intratekálne podaného lieku Lioresal spôsobila zníženie krvného tlaku u pacienta. Riziko, že táto kombinácia môže spôsobiť apnoe alebo iné symptómy CNS, nemožno vylúčiť.

##### *Hydroxyzín*

Súbežné podávanie hydroxyzínu a morfinu môže prostredníctvom aditívneho účinku spôsobiť zvýšenie depresie CNS a ospalosť. Má sa zvážiť prechod na nesedatívne antihistaminikum.

##### *Metylfenidát*

Metylfenidát môže zvýšiť analgetický účinok morfinu. Počas súbežného podávania sa má zvážiť zníženie dávky morfinu.

##### *Nimodipín*

Nimodipín môže zvýšiť analgetický účinok morfinu. Počas súbežného podávania sa má zvážiť zníženie dávky morfinu.

##### *Ritonavir*

Plazmatické koncentrácie morfinu môžu byť znížené v dôsledku indukcie glukuronidácie súbežne podávaným ritonavírom použitým ako antivírusový liek alebo farmakokinetický posilňovač iného inhibítora proteázy.

##### *Perorálny inhibítor P2Y12*

U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom liečených morfinom bolo pozorované oneskorené a znížené vystavenie perorálnej antiagregačnej liečbe inhibítorom P2Y12. Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a môže sa týkať aj iných opioidov. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú potenciál zníženej účinnosti inhibítora P2Y12 u pacientov, ktorým sa súčasne podáva morfin a inhibítor P2Y12 (pozri časť 4.4). U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorým nie je možné vysadiť morfin a rýchla inhibícia P2Y12 sa považuje za veľmi dôležitú, je možné zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y12.

#### Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné použitie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť preto obmedzené (pozri časť 4.4).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Údaje o použití morfinu u gravidných žien sú obmedzené.

Nebolo zistené, že morfín spôsobuje vrodené anomálie plodu. Morfín prechádza cez placentárnu bariéru. Z tohto dôvodu sa počas gravidity musí morfín používať iba v prípadoch, kedy prínos pre matku jednoznačne prevyšuje riziko pre dieťa. Pri pôrodných bolestiach sa má morfín podávať iba lokálne do epidurálneho alebo spinálneho priestoru, pretože systémové použitie môže predĺžiť pôrod a spôsobiť respiračnú depresiu u novorodenca. Podávanie morfinu matke počas gravidity môže u dieťaťa spôsobiť závislosť od opioidov a po narodení viesť k rozvoju abstinenčných príznakov. Novorodencov, ktorých matky dostávali opioidné analgetiká počas gravidity alebo počas pôrodu, je potrebné monitorovať z hľadiska prejavov respiračnej depresie alebo neonatálneho abstinenčného syndrómu. Liečba môže zahŕňať podanie opioidu a podpornú starostlivosť. V prípade závažnej respiračnej depresie sa má podať špecifický opioidný antagonist.

##### Dojčenie

Morfín sa vylučuje do materského mlieka, kde dosahuje vyšších koncentrácií ako v plazme matky. Ak je matka liečená morfinom, dojčenie sa neodporúča kvôli riziku respiračnej depresie u dieťaťa.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch morfinu na plodnosť mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že morfín môže znížiť plodnosť (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Morfín má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

##### *Poruchy imunitného systému*

Neznáme: anafylaktoidné reakcie.

##### *Psychické poruchy*

Neznáme: závislosť.

##### *Poruchy nervového systému*

Časté: únava, somnolencia, závrat.

Menej časté: hypoventilácia (prostredníctvom inhibície centrálného nervového systému), eufória, vertigo, bolesť hlavy, poruchy spánku, nepokoj, prechodné halucinácie, zmätenosť, problémy s rovnováhou, abnormálne videnie, zvýšený intrakraniálny tlak, zmeny nálady, agitovanosť, tras, záškľby svalov, kŕče, stuhnutosť svalov.

Veľmi zriedkavé: vysoké dávky môžu spôsobiť excitáciu centrálného nervového systému, ktorá sa môže prejaviť ako kŕče.

Neznáme: alodýnia, hyperalgezia (pozri časť 4.4), hyperhidróza.

##### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté: zápcha, nauzea, vracanie.

Menej časté: sucho v ústach.

##### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Veľmi zriedkavé: spazmus žlčových ciest.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavé: bradykardia, tachykardia, palpácia.

*Poruchy ciev*

Zriedkavé: hypotenzia, hypertenzia, návaly.

Veľmi zriedkavé: flebitída (hlásená po parenterálnom podaní).

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Zriedkavé: hypoventilácia.

Veľmi zriedkavé: pulmonálny edém.

*Poruchy obličiek a močových ciest*

Veľmi časté: retencia moču po epidurálnom podaní.

Časté: retencia moču po parenterálnom podaní.

*Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období*

Menej časté: abstinénčné príznaky u novorodencov, ktorých matky dostávali morfin počas gravidity, ako je nepokoj, vracanie, zvýšená chuť do jedla, podráždenosť, hyperaktivita, triaška alebo tras, upchatý nos, kŕče, prenikavý plač.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Zriedkavé: svrbenie, žihľavka, vyrážka, erytém a indurácia v mieste vpichu po intravenóznom podaní.

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Veľmi zriedkavé: bolo hlásených niekoľko prípadov myoklonu závislého od dávky.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Menej časté: psychická a fyzická závislosť.

Veľmi zriedkavé: anafylaktická reakcia.

Neznáme: syndróm z vysadenia lieku (abstinénčný syndróm).

Lieková závislosť a syndróm z vysadenia (abstinénčný syndróm)

Použitie opioidných analgetík môže byť spojené so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Náhle prerušenie podávania opioidu alebo podanie antagonistov opioidov môžu vyvolať abstinénčný syndróm, ktorý sa niekedy môže vyskytnúť medzi podaním dávok. Liečba je uvedená v časti 4.4.

K fyziologickým príznakom z vysadenia patrí: bolesti tela, tras, syndróm nepokojných nôh, hnačka abdominálna kolika, nevoľnosť, príznaky podobné chrípke, tachykardia a mydriáza. K psychickým príznakom patrí dysforická nálada, úzkosť a podráždenosť. Pri liekovej závislosti sa často vyskytuje „silná túžba po lieku“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Prevládajúcim príznakom predávkovania morfinom je hypoventilácia; dychová frekvencia alebo dychový objem alebo oboje sú znížené, pacient sa stáva cyanotickým a horné dýchacie cesty sú blokovanie v dôsledku ochabnutia hrtana a jazyka. Dýchanie sa stáva nepravidelným, čo nakoniec vedie k apnoe. Úroveň vedomia sa znižuje; pacient je ospalý alebo v bezvedomí. Zreničky sa zmenšujú, aj keď v súvislosti s asfyxiou sa môžu rozšíriť. Tonus priečne pruhovaných svalov je nižší ako normálne a koža je studená a vlhká. Pacient môže mať bradykardiu a hypotenziu. Môže sa

vyskytnúť aspiračná pneumónia. Významné predávkovanie môže mať za následok obehový kolaps a zástavu srdca. V dôsledku respiračného zlyhania môže nastať smrť.

Liečba predávkovania sa musí zamerať na dostatočnú respiráciu. V prípade potreby sa má dýchanie podporovať mechanickou ventiláciou. Príznaky predávkovania morfinom sa môžu zvrátiť použitím naloxónu. V tomto prípade sa má vziať do úvahy krátke trvanie účinku naloxónu – 1 - 3 hodiny. Stav pacienta po predávkovaní sa musí monitorovať počas dlhého obdobia a naloxón sa má podávať podľa potreby v niekoľkých dávkach alebo ako kontinuálna infúzia. Počas liečby predávkovania sa má zohľadniť aj skutočnosť, že u pacienta so závislosťou od opioidov naloxón spôsobí akútne abstinenčné príznaky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: prírodné ópiové alkaloidy, morfin.  
ATC kód: N02AA01

Morfin je opioidným agonistom, ktorý ovplyvňuje hlavne  $\mu$ -opioidné receptory. Jeho účinky sa podobajú účinkom iných opioidných agonistov, ktorí ovplyvňujú  $\mu$ -opioidné receptory.

Morfin zmiernuje bolesť tým, že ovplyvňuje vnímanie bolesti (nocicepcia), ako aj subjektívny zážitok spojený s bolesťou. Keď sa liek podáva systémovo, ovplyvňuje viaceré miesta, ako aj periférny nervový systém, miechu a supraspinálnu oblasť. Pri epidurálnom podaní morfin priamo ovplyvňuje opioidné receptory v mieche a selektívne blokuje prenos nociceptívnych nervových impulzov.

Analgetický účinok začína rýchlo (v priebehu približne 5 minút) po intravenóznom podaní, a 30 - 60 minút po intramuskulárnej injekcii. Analgetický účinok jednej dávky trvá 3 - 4 hodiny. Analgetický účinok po epidurálnom podaní možno pozorovať po približne 10 minútach, a maximálny účinok sa dosiahne 45 - 60 minút po injekcii. Pri podaní 4 mg morfinium-chloridu epidurálne na pooperačnú bolesť je trvanie účinku 10 - 12 hodín. Účinok a trvanie analgézie sa líšia v závislosti od chirurgického zákroku. Pri liečbe nádorovej bolesti môže byť analgetický účinok dávky 4 mg znížený a skrátený.

Morfin spôsobuje eufóriu a sedáciu. Dlhodobé podávanie vysokých dávok vedie k rozvoju tolerancie a závislosti.

Nevôľnosť a vracanie spôsobené morfinom sú výsledkom stimulácie area postrema v predĺženej mieche a čiastočne aj účinkom na vestibulárny systém. Nevôľnosť často vzniká, keď sa pacient pohybuje.

V dôsledku účinku morfinu sa znižuje citlivosť dýchacieho systému na parciálny tlak oxidu uhličitého, zníži sa rýchlosť dýchania a/alebo dychový objem, a zoslabí sa rezistencia k hyperkapnii a hypoxémii. Morfin tlmí reflex kašľa.

Morfin má početné účinky na funkciu autonómneho nervového systému a vnútorných orgánov. Morfin môže spôsobiť uvoľňovanie histamínu. Mióza je spôsobená zvýšením aktivity parasympatických nervov, ktoré inervujú zrenice. Znižuje sa motilita a objem sekrécie žalúdka, predlžuje sa vyprázdňovanie žalúdka a zvyšuje sa potenciál refluxu pažeráka. Zvyšuje sa tonus antrálnej časti žalúdka a prvej časti dvanástnika. Biliárna, pankreatická a intestinálna sekrécia sú redukované. Tonus čriev sa zvyšuje, ale motilita sa znižuje a absorpcia vody črevom sa zvyšuje. Morfin môže spôsobiť kŕče žľčových ciest. Morfin blokuje reflex vylučovania moču a má tiež antidiuretický účinok.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika morfinu nie je závislá od dávky.



### Distribúcia

Koncentrácia v plazme sa po intramuskulárnom podaní zvyšuje na maximum v priebehu 10 - 20 minút. Distribúcia do periférnych tkanív je rýchla. Morfín je z používaných opioidov najmenej rozpustný v tukoch a prechádza cez hematoencefalickú bariéru pomerne pomaly. Keď je koncentrácia na terapeutickú úroveň, približne jedna tretina morfinu sa viaže na proteíny.

### Absorpcia

Po epidurálnom podaní sa morfín dostáva rostrálne aj do systémového obehu, čo je dôvod, prečo sa niekoľko hodín po podaní môžu prejavovať významné nežiaduce účinky, najmä hypoventilácia.

### Biotransformácia

Morfín sa primárne metabolizuje prostredníctvom glukuronidácie. Jeho najdôležitejšie metabolity sú analgeticky inaktívny morfín-3-glukuronid a farmakologicky aktívny morfín-6-glukuronid, ktorý je účinnejší ako morfín. Glukuronidácia prebieha extrahepaticky. Morfín a jeho glukuronidy cirkulujú enterohepaticky, a malé množstvo morfinu sa niekoľko dní po podaní môže nachádzať v moči a stolici.

### Eliminácia

Eliminácia predovšetkým 3-glukuronidu prebieha prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. Len malé množstvo morfinu sa eliminuje nezmenené. Eliminácia 3-glukuronidu aj 6-glukuronidu sa v súvislosti s poruchou funkcie obličiek predlžuje a metabolity sa môžu po opakovanom podaní kumulovať.

### Osobitné skupiny pacientov

U mladých dospelých je polčas morfinu v plazme 2 - 3 hodiny, a mierne dlhší pre morfín-6-glukuronid. U dojčiat je glukuronidácia spočiatku pomalšia; vo veku šiestich mesiacov je však eliminácia rovnaká ako u dospelých.

U starších pacientov je distribučný objem nižší ako u mladých dospelých, preto sa odporúča použitie nižších dávok. Po epidurálnom podaní je polčas morfinu v plazme a v mieche 2 - 4 hodiny.

### Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene ovplyvňuje elimináciu morfinu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje nenaznačujú špecifické riziko pre ľudí. Tieto údaje sú odvodené z konvenčných štúdií týkajúcich sa bezpečnosti, farmakológie a toxicity po opakovanom podaní. Boli vykonané štúdie karcinogenity. Boli pozorované účinky reprodukčnej toxicity.

Reprodukčná toxicita: Pri podávaní počas celého obdobia gravidity môže morfín spôsobiť malformácie CNS a zmeny v systémoch neurotransmitterov, oneskorenie rastu, atrofiu semenníkov a závislosť. Okrem toho morfín ovplyvňuje mužské sexuálne správanie a plodnosť u niektorých živočíšnych druhov. U samcov potkanov bola zaznamenaná znížená fertilita a poškodenie chromozómov gamét.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

chlorid sodný  
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Soli morfinu sú citlivé na zmeny pH a v alkalickom prostredí sa môžu zrážať. Zlúčeniny nekompatibilné so soľami morfinu zahŕňajú aminofylín, sodné soli barbiturátov, fenytoín a ranitidín-hydrochlorid.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Po prvom otvorení:

Po otvorení sa liek musí použiť okamžite.

#### Čas použiteľnosti po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení pred použitím bola preukázaná po dobu 28 hodín pri 25 °C a 2 °C až 8 °C s 0,9% roztokom chloridu sodného v polyetylénovom (PE) obale.

Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a zvyčajne nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ nariadenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Ampulky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulky z bezfarebného skla triedy I s obsahom 1 ml, 5 ml alebo 10 ml injekčného/infúzneho roztoku.

Ampulky sú balené v polyvinylchloridovej vložke. Vložky sú balené v škatuľke.

Veľkosť balenia:

10 alebo 50 ampuliek po 1 ml.

5 alebo 10 ampuliek po 5 ml alebo 10 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Maracex 20 mg/ml injekčný/infúzny roztok je kompatibilný s 0,9% roztokom chloridu sodného v polyetylénovom (PE) obale.

Liek obsahujúci viditeľné častice sa nesmie použiť.

Maracex 20 mg/ml injekčný/infúzny roztok sa nesmie miešať s inými liekmi.

Len na jednorazové použitie, všetok zvyšný obsah po použití musí byť zlikvidovaný.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

65/0162/19-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. mája 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2022