

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Morphini hydrochloridum Sopharma, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg chlorowodoru morfiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: pirosiarczyn sodu (E 223).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty bezbarwny lub bledożółty roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chlorowodorek morfiny jest wskazany w objawowym łagodzeniu silnego bólu różnego pochodzenia (zawał serca, ciężkie urazy, zabiegi operacyjne), którego nie uśmierzają nieopiodowe leki przeciwbólowe, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. kolka żółciowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie uzależnione jest od nasilenia bólu (leczenie bólu ostrego lub przewlekłego, zwłaszcza w terapii paliatywnej) i odpowiedzi na leczenie oraz indywidualnej tolerancji pacjenta.

Dorośli:

Podanie dożylnie:

Tylko gdy wymagany jest szczególnie szybki początek działania.

Zalecana dawka wynosi 2,5 do 10 mg, rozcieńczona w 4 do 5 ml wody do iniekcji, podawana dożylnie w ciągu czterech do pięciu minut w ilości 2 mg/minutę, w razie potrzeby co 4 godziny. Dawka i częstotliwość dawkowania zależy od odpowiedzi danego pacjenta na leczenie i dostosowywania dawki tak, aby efekt przeciwbólowy został osiągnięty. Należy intensywnie nadzorować i monitorować parametry krążeniowo-oddechowe u poszczególnych pacjentów.

Dawki do 15 mg, mogą być podawane w powolnym wlewie dożylnym, czasami jako dawki nasycającej w ciągłym wlewie dożylnym.

Ciągły wlew dożylny:

Przeciętna dawka wynosi 0,8-2,5 mg na godzinę, rozcieńczona do stężenia 0,1-1 mg/ml w izotonicznym roztworze chlorku sodu. Szybkość wlewu jest określana indywidualnie w zależności od odpowiedzi pacjenta na lek. Zazwyczaj, należy podać minimalną skuteczną dawkę. Dawka dobową zazwyczaj nie przekracza 100 mg na dobę u dorosłych, jednak w niektórych indywidualnych przypadkach konieczne jest zastosowanie większej dawki, aby złagodzić ból, szczególnie w przypadku zaawansowanej choroby.

Wlew dożylny powinien być prowadzony w warunkach intensywnego nadzoru.

Podanie domięśniowe i podskórne:

Przeciętna dawka wynosi 10 mg co 4 godziny, ale w razie konieczności może wahać się od 5 mg do 20 mg.

Stosowanie u dzieci

Leku nie należy podawać dzieciom.

Pacjenci w podeszłym wieku, powyżej 65 lat

Dawka jest miareczkowana do uzyskania optymalnego efektu przeciwbólowego, przy minimalnych działaniach niepożądanych, zazwyczaj terapię rozpoczyna się od podaży dawki równej połowie dawki dla młodych dorosłych. W tej grupie pacjentów klirens morfiny jest obniżony, a okres półtrwania wydłużony, po podaniu morfiny częściej pojawiają się działania niepożądane, w tym depresja krążenia i (lub) oddychania z możliwym zatrzymaniem oddechu, stany splątania i dezorientacji.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zastosowanie typowych schematów dawkowania u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, a szczególnie w przypadku niewydolności nerek, może wywołać objawy przedawkowania, dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności przy podawaniu morfiny w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Wykazano, że eliminacja morfiny jest upośledzona u pacjentów z niewydolnością wątroby (w tym z marskością), dlatego podawanie tego leku wymaga zwiększonej ostrożności. Dawkę należy miareczkować do uzyskania optymalnego złagodzenia bólu. Zaleca się utrzymanie dawki przy 1,5-2 krotnym wydłużeniu odstępu między nimi.

Sposób podania:

Lek można podawać dożylnie, domięśniowo lub podskórnie.

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu i reakcji pacjenta na lek. Przy podaniu podskórnym może wystąpić miejscowa reakcja w postaci podrażnienia lub bólu.

U pacjentów poddawanych dodatkowym procedurom w celu złagodzenia bólu (np. przedoperacyjnej blokady regionalnej), po odnośnej interwencji dawkę należy zmodyfikować.

Początkowo należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę. Dawkę można indywidualnie zwiększać do uzyskania maksymalnego efektu terapeutycznego.

W czasie podawania dożylnego ten produkt leczniczy należy podawać powoli, w ciągu czterech do pięciu minut, a pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej.

Leczenie morfiną należy odstawiać stopniowo, gdyż nagłe zmniejszenie dawki lub odstawienie leku może prowadzić do rozwoju zespołu odstawienia.

Przerwanie leczenia

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagłe zaprzestanie się podawania leku opioidowego. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki z grupy opioidów lub którąkolwiek substancję pomocniczą u (wymienione w punkcie 6.1);
- Ciężka choroba obturacyjna płuc lub upośledzenie oddychania, np. na skutek istniejącej przeszkody w drogach oddechowych;
- Ostra depresja lub niewydolność oddechowa;
- Napad astmy;
- Serce płucne;
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek;

- Zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe;
- Urazy głowy;
- Obrzęk mózgu;
- Śpiączka;
- Schorzenia przebiegające z drgawkami;
- Ostre zatrucie alkoholem;
- Ostry brzuch chirurgiczny;
- Ostra biegunka spowodowana zatruciem pokarmowym lub zakażeniem;
- Pacjenci narażeni na ryzyko porażenia niedrożności jelit;
- Kolka żółciowa;
- Guz chromochłonny;
- Jednoczesne podawanie inhibitorów MAO i 2-tygodniowy okres od ich odstawienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. acute chest syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezja, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych

Jednoczesne stosowanie leku Morphini hydrochloridum Sopharma i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Morphini hydrochloridum Sopharma w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. Informacje na temat poszczególnych objawów – patrz punkt 4.8.

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną.

Morfinę należy podawać ostrożnie:

- pacjentom z przewlekłymi chorobami płuc i zmniejszoną rezerwą oddechową (astma oskrzelowa, POChP, otyłość dużego stopnia).
- pacjentom z:
 - chorobą wątroby lub nerek;
 - w wieku powyżej 65 lat;
 - u pacjentów wyniszczonych, u których metabolizm morfiny jest spowolniony, stąd konieczne jest zmniejszenie dawki lub zwiększenie odstępu między dawkami.
- pacjentom z:
 - hipotensją;
 - hipowolemią;
 - niewydolnością serca;
 - poddanych terapii spazmolitycznej, ponieważ może u nich wystąpić hipotonia ortostatyczna.

Morfina indukuje skurcze mięśni gładkich i z tego powodu należy ją podawać ostrożnie pacjentom z chorobami:

- dróg żółciowych (może nasilić dolegliwości bólowe);
- po zabiegach chirurgicznych;
- ze zwężeniem i chorobami zapalnymi jelit;
- zwężeniem cewki moczowej;
- przerostem gruczołu krokowego.

Produkt leczniczy należy podawać ostrożnie pacjentom z:

- urazem głowy w wywiadzie;
- niedoczynnością tarczycy;
- chorobą Addisona.

Podając morfinę w okresie przed-, około- i pooperacyjnym należy pamiętać o ryzyku porażennej niedrożności jelit lub zahamowania czynności ośrodka oddechowego.

Przeciwbólowy efekt działania morfiny może maskować wiele powikłań wewnątrzbrzusznych, np. perforację jelit.

Ze względu na możliwy mutageny efekt leku, przepisując morfinę pacjentom w wieku rozrodczym należy ich poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.

Podawanie wysokich dawek morfiny może indukować drgawki, co wymaga ostrożnego podawania leku pacjentom z predyspozycją do drgawek.

Produkt zawiera pirosiarczyn sodu, który w rzadkich przypadkach może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Ilość sodu w produkcie jest mniejsza niż 1 mmol/ml (23 mg), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Depresyjne działanie morfiny na ośrodkowy układ nerwowy wzmacniają ogólnie działające anestetyki, leki uspokajające, nasenne i psychotropowe, leki przeciwhistaminowe, β -blokery i alkohol.

Inhibitory MAO wchodząc w interakcję z opioidowymi lekami przeciwbólowymi powodują pobudzenie lub supresję ośrodkowego układu nerwowego, powodując przełom hiper- lub hipotensyjny.

Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny może osłabiać działanie morfiny.

Morfina wzmacnia efekt leków uspokajających, przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych, przeciwbólowych, nasennych, rozluźniających mięśnie oraz hipotensyjnych. Nasila również działanie alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach doświadczalnych, prowadzone przez cały okres ciąży, nie wykazały ryzyka uszkodzenia potomstwa. Dane są niewystarczające, aby pozwalały na ocenę możliwego ryzyka działań teratogennych u ludzi. Zgłaszano możliwe ryzyko wystąpienia przepukliny u noworodka. Nie zaleca się podawania morfiny kobietom w ciąży, gdyż lek ten przechodzi przez barierę łożyskową i może powodować depresję oddechową u płodu, znacząco wpływać na częstość rytmu serca płodu lub powodować zespół odstawienia u noworodka.

Morfina może wydłużać lub skracać okres pomiędzy skurczami. Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

Karmienie piersią

Morfina jest wydzielana z mlekiem i z tego powodu w czasie podawania leku zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Morfina może powodować euforię, zawroty głowy i senność. Po podaniu tego leku nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W czasie terapii morfiną można zaobserwować działania niepożądane, klasyfikowane według systemów narządów i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, np. pokrzywka, świąd;

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), charakteryzujący się wtórną hiponatremią.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: euforia, dysforia;

Często: zmiany nastroju (często depresja ale czasami także stany pobudzenia), bezsenność i zmiany w funkcjach poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia psychiczne, zaburzenia postrzegania i (lub) halucynacje, splątanie);

Bardzo rzadko: uzależnienie (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”, poniżej), spadek libido i potencji.

Zaburzenia układu nerwowego

W zależności od podanej dawki morfina w różnym stopniu łagodzi ból, hamuje oddychanie i powoduje sedację, różny stopień zmęczenia oraz zawroty głowy.

Często: bóle głowy, zawroty głowy;

Bardzo rzadko: drżenie, mioklonie, drgawki.

Częstość nieznana: allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia (zamazane widzenie, oczopląs, podwójne widzenie).

Typowym działaniem niepożądanym jest zwięźnienie źrenic.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: bradykardia, tachykardia.

Obserwowano również zatrzymanie akcji serca, kołatania serca, utratę przytomności i niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: hipotonia ortostatyczna, nadciśnienie tętnicze.

Obserwowano zaczerwienienie skóry i osłabienie, które może doprowadzić do omdlenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli;

Bardzo rzadko: duszność.

Opisywano przypadki niekardiogennej obrzęku płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Obserwowano zależne od dawki nudności i suchość w jamie ustnej.

Zaparcie jest typowym działaniem niepożądanym przy ciągłym leczeniu.

Często: wymioty (szczególnie na początku terapii), jadłowstręt, niestrawność i zmiany smaku;

Rzadko: wzrost ilości enzymów trzustkowych, zapalenie trzustki;

Bardzo rzadko: niedrożność jelit, ból w jamie brzusznej;

Częstość nieznana: suchość w ustach.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: kolka żółciowa;

Bardzo rzadko: wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zwiększona potliwość;

Bardzo rzadko: wysypki, obrzęki obwodowe, które ustępują po przerwaniu terapii.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: kurcze mięśni, sztywność mięśniowa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia oddawania moczu (zatrzymanie moczu, oliguria);

Rzadko: kolka nerkowa.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rozwój tolerancji.

Rzadko: zespół odstawienny (abstynencyjny, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”, poniżej);

Bardzo rzadko: osłabienie, niepokój, dreszcze, brak miesiączki. Obserwowano zmiany dotyczące zębów, ale nie ustalono związku przyczynowego z podawaniem morfiny.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy zespołu odstawiennego: nastrój dysforyczny, niepokój

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49-21-301, fax (22) 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

szpilkowate źrenice, depresja oddechowa i spadek ciśnienia (hipotensja), tachykardia, zawroty głowy, relaksacja mięśni szkieletowych; u dzieci możliwe drgawki. W cięższych przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia i nasilająca się śpiączka, rozpad mięśni szkieletowych (rabdomioliza) prowadzący do niewydolności nerek. Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci. Może wystąpić zachyłkowe zapalenie płuc.

Leczenie

Utrzymanie drożności dróg oddechowych, intubacja ze wspomaganą i kontrolowaną wentylacją. Jako specyficzne antidotum stosowany jest nalokson. Jest podawany dożylnie w początkowej dawce od 0,4 do 2 mg, jednocześnie z resuscytacją oddechową. Jeśli nie nastąpi poprawa w zakresie oddychania, po upływie 2-3 minut należy ponownie podać nalokson lub włączyć wlew z 2 mg naloksonu w 500 ml soli fizjologicznej lub 5% roztworze dekstrozy. Efekt leczniczy naloksonu jest stosunkowo krótki, dlatego konieczne jest monitorowanie funkcji oddechowych do całkowitego

powrotu spontanicznego oddechu. Nalokson należy podawać ostrożnie u pacjentów ze znanym lub podejrzanym uzależnieniem od morfiny. W takich przypadkach nagły lub pełny efekt antagonizacji działania opioidu może spowodować ostry zespół odstawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Opioidowe leki przeciwbólowe. Naturalne alkaloidy opium.
Kod ATC: N02A A 01

Mechanizm działania

Morfina jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, otrzymywanym z opium, który działa głównie w ośrodkowym układzie nerwowym i w mięśniach gładkich.

Efekt działania farmakodynamicznego

Morfina działa jako agonista receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym, szczególnie receptorów μ , a w mniejszym stopniu receptorów κ . Uważa się, że receptory μ odpowiadają za analgezję nardrdzeniową, depresję oddechową i euforię, a receptory κ za analgezję rdzeniową, zwężenie źrenic i sedację. Innym efektem działania morfiny na ośrodkowy układ nerwowy są nudności, wymioty i uwalnianie hormonu antydiuretycznego. Morfina wywiera także bezpośredni wpływ na zwoje nerwowe ścian jamy brzusznej, powodując zaparcie. U pacjentów w podeszłym wieku przeciwbólowy efekt morfiny ulega nasileniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po iniekcji podskórnej lub domięśniowej morfina łatwo wełniana się do krwi. Sole morfiny dobrze wełniają się z przewodu pokarmowego, ale charakteryzują się małą biodostępnością po podaniu doustnym, ponieważ podlegają intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie i w przewodzie pokarmowym.

Dystrybucja

Morfina ulega dystrybucji głównie w nerkach, wątrobie, płucach, śledzionie, a w mniejszym stężeniu, w mózgu i mięśniach. Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym waha się od 1,0 do 4,7 l/kg. Wiąże się z białkami osocza w około 35%, a w około 54% z białkami mięśni. Maksymalne stężenie po podaniu dożylnym jest osiągnięte 20-60 min po iniekcji. Stężenie morfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym jest niższe, w porównaniu z jej stężeniem w osoczu.

Metabolizm (Biotransformacja)

W wątrobie morfina jest metabolizowana głównie przez glukuronidację do nieaktywnego morfino-3-glukuronidu oraz do aktywnego morfino-6-glukuronidu. Metabolit ten wywiera silniejszy efekt niż morfina.

Pozostałe drogi eliminacji leku (sulfurylacja i N-demetylacja) w warunkach sprawnej glukuronidacji mają mniejsze znaczenie. N-demetylacja zachodzi w większym stopniu po podaniu doustnym niż parenteralnym.

Eliminacja

W ciągu 24 godzin po podaniu dożylnym przez nerki wydalana się 90% leku (metabolity i wolna substancja czynna). Krążenie jelitowo-wątrobowe odpowiada za niewielkie ilości leku pojawiające się w moczu kilka dni po podawaniu. Do 10% dawki morfiny może być wydzielane do żółci i wydalane z kałem. Zgłaszano, że średni połowiczny okres eliminacji wynosi około 2 godziny dla morfiny i 2,4 do 6,7 godzin dla morfino-3-glukuronidu.

W przypadku chorób wątroby i (lub) nerek, parametry te ulegają zmianie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie doświadczalne pokazały, że morfina indukuje zaburzenia w komórkach somatycznych i rozrodczych u zwierząt. Dlatego morfinę należy uważać za substancję o działaniu mutagennym; taki rodzaj działania należy również uwzględnić u ludzi.

Badania na zwierzętach, prowadzone przez cały okres ciąży, wykazały możliwość powstania uszkodzeń u potomstwa (wady wrodzone ośrodkowego układu nerwowego, opóźnienie wzrostu, atrofia jąder, zmiany w układzie i zachowaniu neurotransmiterów, uzależnienie). U różnych gatunków zwierząt morfina wpływa na zachowania seksualne samców oraz płodność samic. U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

Nie prowadzono ciągłych badań, dotyczących rakotwórczego działania morfiny. Dane doświadczalne wskazywały, że morfina może wzmacniać wzrost nowotworów. U zwierząt morfina wykazywała działanie teratogenne i wywoływała neurobehawioralne zaburzenia w rozwijającym się organizmie. Dane u ludzi nie dostarczyły dowodów, że morfina powoduje wady wrodzone i uszkodzenia i (lub) śmierć płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu pirosiarczyn (E 223)

Kwas edetynowy

Roztwór kwasu solnego 1 mol/l (do pH 2,5 – 5,0)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Sole morfiny wykazują fizykochemiczną niezgodność z następującymi substancjami leczniczymi: sól sodowa acyklowiru, aminofilina (teofilina - etylenodiamina), sól sodowa amobarbitalu, chlorowoderek cefepimu, sól sodowa chlorotiazidu, sól sodowa floksacyny, furosemid, sól sodowa heparyny, chlorowoderek meperydyny, sól sodowa metocyliny, chlorowoderek minocykliny, azotan galu, sól sodowa fenobarbitalu, sól sodowa fenytoiny, sargramostim, dwuwęglan sodu, sól sodowa tiopentalu. Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluoruracylu.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła, typu I, o pojemności 1 ml oznakowane kolorową kropką w miejscu otwarcia.

Opakowanie zawiera 10 ampulek (1 blister z 10 ampułkami) lub 100 ampulek (10 blisterów po 10 ampulek) w tekturowym pudełku z ulotką dla pacjenta. Blistry z folii PVC.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21196

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2013-05-17 / 2017-11-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO