

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MORPHINI SULFAS WZF, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
MORPHINI SULFAS WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Morphini Sulfas WZF, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Każdy ml roztworu zawiera 10,0 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczynu (E 223) oraz sól. Każdy ml roztworu zawiera 1,0 mg sodu pirosiarczynu oraz 0,148 mmol (3,40 mg) sodu.

Morphini Sulfas WZF, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
Każdy ml roztworu zawiera 20,0 mg morfiny siarczanu (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczynu (E 223) oraz sól. Każdy ml roztworu zawiera 1,0 mg sodu pirosiarczynu oraz 0,130 mmol (2,99 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny lub jasnożółty przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Morfina jest wskazana w bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe. Morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dawkowanie zwykle stosowane:

Dorośli:

- w ostrym bólu zwykle
10 mg do 15 mg (0,1 do 0,15 mg/kg mc.) podskórnie lub domięśniowo,
albo
2 mg do 8 mg dożylnie (z szybkością 2 mg/min).

W razie potrzeby dawki można powtarzać co 4 godziny.

- w bólu przewlekłym 5 mg do 20 mg doustnie, podskórnie lub domięśniowo co 4 godziny.
Pacjentom w podeszłym wieku zazwyczaj podaje się połowę dawki przeznaczonej dla młodszych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się podawania morfiny doustnie.

W przypadku stosowania morfiny u noworodków i małych dzieci, ze względu na ich małą masę ciała, należy zachować ostrożność, ponieważ te grupy pacjentów mogą być bardziej wrażliwe na opioidy.

W przypadku stosowania produktu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację.

Podanie podskórne, domięśniowe

- zwykle stosuje się podskórnie lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc. (100 do 200 mikrogramów/kg mc.), w razie potrzeby co 4 godziny; nie należy przekraczać 15 mg na dawkę;
- u noworodków zalecana dawka to 0,1 mg/kg mc. (100 mikrogramów/kg mc.) podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godzin.

Podanie dożylnie

Ze względu na większe ryzyko występowania depresji oddechowej podczas zastosowania morfiny w postaci dożylnych infuzji ciągłych u dzieci zaleca się monitorowanie częstości tętna, oddechu i saturacji krwi.

- Noworodki przedwcześnie urodzone:
0,025 mg/kg mc. (25 mikrogramów/kg mc.) dożylnie w powolnej 30-minutowej infuzji. Kolejne dawki mogą być podawane w odstępach 8-godzinnych.
U dzieci ze skrajnym wcześniactwem dawkę można powtarzać co 12 godzin, proponowana infuzja ciągła 0,01-0,02 mg/kg mc./godzinę (10-20 mikrogramów/kg mc./godzinę).
- Noworodki donoszone:
0,025-0,05 mg/kg mc. (25-50 mikrogramów/kg mc.) dożylnie co 6 godzin lub infuzja ciągła 0,01-0,03 mg/kg mc./godzinę (10-30 mikrogramów/kg mc./godzinę).
- Niemowlęta w wieku do 6 miesiąca życia:
0,05 mg/kg mc. (50 mikrogramów/kg mc.) dożylnie co 4-6 godzin lub infuzja ciągła 0,01-0,03 mg/kg mc./godzinę (10-30 mikrogramów/kg mc./godzinę).
- Niemowlęta w wieku powyżej 6 miesiąca życia do 12 miesiąca życia:
0,05-0,1 mg/kg mc. (50-100 mikrogramów/kg mc.) co 4 godziny lub infuzja ciągła 0,01-0,04 mg/kg mc./godzinę (10-40 mikrogramów/kg mc./godzinę).
- Dzieci w wieku powyżej 1 roku życia oraz młodzież w wieku do 18 lat:
0,05-0,1 mg/kg mc. (50-100 mikrogramów/kg mc.) dożylnie co 2-4 godzin lub infuzja ciągła 0,01-0,04 mg/kg mc./godzinę (10-40 mikrogramów/kg mc./godzinę).

Leczenie bólu kontrolowane przez pacjenta (*Patient-controlled analgesia, PCA*) można stosować u dzieci w wieku od 6 lat: wstrzyknięcia dożylnie (bolusy) wynoszą od 0,015-0,02 mg/kg mc. (15 do 20 mikrogramów/kg mc.), po czym następuje okres bez możliwości wstrzyknięcia - czas blokady pompy wynosi od 10 do 15 minut. Można podawać wlew dożylny od 0,005-0,02 mg/kg mc./godzinę (5 do 20 mikrogramów/kg mc./godzinę).

Zaburzenia czynności wątroby

Patrz punkt 4.4

Zaburzenia czynności nerek

Zmniejszona dawka podtrzymująca może być konieczna w przypadku umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności nerek. U dzieci stosować 75% dawki, jeśli klirens kreatyniny wynosi 10 - 50 ml/min/1,73 m² i 50%, jeśli wynosi <10 ml/min/1,73 m².

Ponieważ dawka podawana dziecku w wieku poniżej 12 lat jest często oparta na jego masie ciała, zamieszczono poniższą tabelę, aby umożliwić sprawdzenie obliczonej dawki. W tabeli wykorzystano dane dotyczące wieku w oparciu o średnie wartości masy ciała.

UWAGA: Wyliczone dane dotyczą mocy 10 mg/ml; podczas użycia mocy 20 mg/ml należy dokonać przeliczenia.

Tabela 1.

Dawka (w miligramach/kg mc.) oraz (w mikrogramach/kg mc.)	Wiek (w przybliżeniu)	Masa ciała pacjenta (w kilogramach)	Dawka w miligramach (mg)	Dawka Objętość w mililitrach (ml)
0,05-0,1 mg/kg mc. (50-100 mikrogramów/kg mc.)	1 rok	10	0,5-1 mg	0,05-0,1 ml
	3 lata	15	0,75-1,5 mg	0,075-0,15 ml
	5 lat	18	0,9-1,8 mg	0,09-0,18 ml
	7 lat	23	1,15-2,3 mg	0,115-0,23 ml
	10 lat	30	1,5-3 mg	0,15-0,3 ml
	12 lat	39	1,95-3,9 mg	0,195-0,39 ml

Dawki i objętości dla dzieci muszą być obliczane, mierzone i dokładnie sprawdzane przez kompetentny personel medyczny, aby uniknąć błędów. Szczególną ostrożność należy zachować podczas pomiaru bardzo małych objętości.

Po obliczeniu, dane zawarte w powyższych tabelach należy wykorzystać do sprawdzenia, czy dawka i objętość są odpowiednie dla konkretnego wieku i wagi dziecka.

Produkt należy stosować systematycznie. Jeśli zachodzi taka potrzeba, lekarz może dokonać zmian w dawkowaniu.

Sposób podawania

Produkt podaje się podskórnie, domięśniowo lub dożylnie.

Dorosłym pacjentom lekarz może zalecić rozcieńczenie zawartości ampułki wodą i zażycie doustne.

Morphini sulfas WZF 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można rozcieńczać – sposób rozcieńczania podano w punkcie 6.6.

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Morphini sulfas WZF należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta produktem Morphini sulfas WZF, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu objawów odstawiennych. Jeśli nie udaje się odpowiednio kontrolować nasilenia bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, rozwoju tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Produktu Morfhini sulfas WZF nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Upośledzenie oddychania lub choroba obturacyjna górnych dróg oddechowych
- Kolka wątrobowa
- Ostre zatrucie alkoholem
- Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy i okres 2 tygodni po ich odstawieniu
- Stany chorobowe przebiegające z drgawkami
- Urazy głowy
- Zespół ostrego brzucha
- Guz chromochłonny nadnerczy
- Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe
- Śpiączka

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu nie należy podawać podjęczynówkowo i nadtwardówkowo.

Podanie podskórne produktu nie jest wskazane dla pacjentów ze złym stanem miejscowym skóry (uszkodzenie skóry, miejscowy stan zapalny, obrzęk limfatyczny) ze względu na ryzyko wystąpienia infekcji i zaburzone wchłanianie leku.

Opioidowe leki przeciwbólowe należy podawać ostrożnie lub w zmniejszonych dawkach pacjentom z niedoczynnością tarczycy, astmą, zmniejszoną rezerwą oddechową, przerostem gruczołu krokowego, niedociśnieniem, wstrząsem, chorobami zapalnymi lub upośledzeniem drożności jelit, miastenią, a także pacjentom nadużywającym leków.

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.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych

Morfina może powodować zaburzenia czynności wątroby i skurcz zwieracza Oddiego, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i ryzyka objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki.

Dlatego u pacjentów z kolką wątrobową lub innymi zaburzeniami dróg żółciowych morfina może nasilić dolegliwości bólowe. Morfina podawana pacjentom po zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego, powodowała wystąpienie bólu.

Podczas podawania morfiny pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się ostrożność, ponieważ metabolizm morfiny przebiega w wątrobie.

U osób z zaburzeniem czynności nerek, po podaniu morfiny, stwierdzano długotrwałe zahamowanie czynności oddechowej o ciężkim przebiegu.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych należy zmniejszyć dawki morfiny.

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

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Morphini sulfas WZF, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

Wielokrotne stosowanie produktu Morphini sulfas WZF może prowadzić do wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Morphini sulfas WZF może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu), u osób używających obecnie wyrobów tytoniowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z ciężką depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Morphini sulfas WZF należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Pacjentowi należy doradzić, aby zgłosił się do lekarza prowadzącego, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z aktywnym poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnianie zapasu leku). Postępowanie to obejmuje przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

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. U chorych otrzymujących morfinę ze wskazań medycznych uzależnienie występuje rzadko. Informacje na temat poszczególnych objawów - patrz punkt 4.8.

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

Ostry zespół klatki piersiowej (ang. *acute chest syndrome, ACS*) 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.

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

Jednoczesne stosowanie leku Morphini sulfas WZF 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 sulfas WZF 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).

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS (CSA, ang. *central sleep apnoea*) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji występowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć inne leczenie.

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

Doustna terapia przeciwplatek inhibitorom P2Y₁₂

W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorom P2Y₁₂ i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorom P2Y₁₂ (patrz punkt 4.5).

Produkt zawiera sodu pirosiarczyn (E 223) - rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Morphini sulfas WZF 10 mg/ml zawiera 0,148 mmol/ml (3,40 mg/ml) sodu, czyli mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml roztworu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Morphini sulfas WZF 20 mg/ml zawiera 0,130 mmol/ml (2,99 mg/ml) sodu, czyli mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml roztworu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt może być rozcieńczany w: 0,9% roztworze NaCl lub w wodzie do wstrzykiwań. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

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).

W przypadku stosowania midazolamu i opioidów zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, dlatego takie przypadki wymagają obserwacji.

Działanie uspokajające morfiny (także innych opioidowych leków przeciwbólowych) nasilają substancje działające na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak alkohol, leki znieczulające, nasenne, uspokajające, przeciwłękowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz pochodne fenotiazyny. Morfina nasila działanie hipotensyjne leków uspokajających, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze. Nasila również działanie alkoholu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania morfiny u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne środki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym leki uspokajające lub nasenne, leki do znieczulenia ogólnego, fenotiazyny, inne leki uspokajające, leki rozluźniające mięśnie, przeciwnadciśnieniowe, gabapentynę lub pregabalinę lub alkohol. Jeśli leki te są przyjmowane w połączeniu ze zwykłymi dawkami morfiny, mogą wystąpić interakcje powodujące depresję czynności układu oddechowego, hipotensję, głęboką sedację lub śpiączkę.

Leki cholinolityczne, takie jak atropina, mogą jedynie częściowo odwrócić skurcz dróg żółciowych, lecz wywierają wpływ na przewod pokarmowy i drogi moczowe, w wyniku czego mogą wystąpić ciężkie zaparcia i zatrzymanie moczu.

Opioidowe leki przeciwbólne zmniejszają stężenie cyprofloksacyny w osoczu. Nie zaleca się stosowania opioidowych leków przeciwbólowych w premedykacji, jeśli stosowana jest cyprofloksacyna.

Podczas stosowania z morfiną może wystąpić hamowanie działania na układ pokarmowy cyzaprydu, metoklopramidu i domperidonu.

Stwierdzano wysoką temperaturę ciała oraz działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy podczas stosowania morfiny i leków dopaminergicznych, także selegiliny.

Morfina opóźnia wchłanianie meksyletyny.

Cymetydyna (antagonista receptora H₂) może hamować metabolizm opioidowych leków przeciwbólowych, szczególnie petydyny (zwiększa się stężenie w osoczu).

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwpłytkową inhibitorem P2Y₁₂. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną ruchliwością przewodu pokarmowego i dotyczyć innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitora P2Y₁₂ u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę i inhibitor P2Y₁₂ (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie hamowanie P2Y₁₂ uznaje się za kluczowe, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y₁₂.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu u kobiet w ciąży wymaga zachowania szczególnej ostrożności. Morfina może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Nie zaleca się stosowania morfiny w czasie porodu, niezależnie od drogi podania.

Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólne, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale morfinę mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego, w tym nadpobudliwość, zaburzenia czynności żołądka i jelit, ciężkie zaburzenia oddychania, ziewanie, kichanie, osutka płamista, podwyższona temperatura ciała.

Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka kobiecego. Nie ustalono, jaki ma to wpływ na niemowlę karmione piersią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u kobiet karmiących 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 zmniejsza sprawność psychofizyczną. Podczas stosowania produktu nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne po dożylnym podaniu morfiny

Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: niepokój, nastrój dysforyczny, omamy, uzależnienie

Morfina stosowana długotrwale może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego, a przy nagłym przerwaniu długotrwałego leczenia, do wystąpienia zespołu abstynencyjnego.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: senność, stan splątania, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zawroty głowy, allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zwężenie źrenic

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: zespół ośrodkowego bezdechu sennego

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: suchość w ustach, zaparcia, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: skurcz dróg żółciowych, skurcz zwieracza Oddiego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: pokrzywka, świąd, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: sztywność mięśniowa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu, skurcz moczowodów, działanie antydiuretyczne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zaczerwienienie twarzy, potliwość, kontaktowe zapalenie skóry, ból i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, zespół odstawienny (abstynencyjny)

Opis wybranych działań niepożądanych

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.

Wielokrotne stosowanie produktu Morphini sulfas WZF może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (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”.

Tolerancja na produkt rozwija się przy dłuższym stosowaniu.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Oznakami przedawkowania są: bardzo silne zwężenie źrenic („szpilkowate źrenice”), śpiączka, płytki oddech, sinica, chłodna skóra, wiotkość kończyn. Może dojść do zahamowania czynności oddechowej - niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci, niedociśnienia z niewydolnością serca, obniżenia temperatury ciała, drgawek (szczególnie u niemowląt i dzieci), rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych prowadzącego do niewydolności nerek. Może wystąpić zachłystowe zapalenie płuc.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: przywrócenie drożności dróg oddechowych i wentylacji płuc, poprzez wdrożenie tlenoterapii. Równocześnie należy podać dożylnie nalokson w dawce 5 µg/kg mc. oraz w razie potrzeby inne leki działające objawowo. Wstrzyknięcia naloksonu można w miarę potrzeby powtarzać co 2-3 minuty. Brak poprawy po naloksonie wskazuje na inną przyczynę zatrucia i śpiączki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium; morfina,
kod ATC: N02AA01

Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólów pochodzenia nocyceptywnego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczególne powinowactwo wykazuje do receptorów μ . Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację uwalniania substancji neuroprzekaznikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny.

Morfina wywiera również działania obwodowe: rozszerza naczynia krwionośne, początkowo zwiększa, a następnie obniża napięcie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i dróg moczowych, przy zachowanym skurczu zwieraczy. Działanie to może powodować opóźnienie opróżniania żołądka i przedłużenie przebywania w nim treści pokarmowej, zahamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia oddawania moczu. Morfina hamuje czynność wydzielniczą kory nadnerczy pod wpływem czynników stresowych. Morfina zmniejsza duszność w niewydolności lewej komory serca i obrzęku płuc. Morfina nie wpływa na odruchy ścięgniste (np. rzepkowy oraz ze ścięgna Achillesa) oraz autonomiczne. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować uwalnianie histaminy, co u pacjentów z astmą może wywołać skurcz oskrzeli.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie jest zmienne po podaniu doustnym; szybkie po podaniu podskórnym lub domięśniowym.

Stężenie we krwi

Po podaniu doustnym dawki 10 mg morfiny w postaci siarczanu, maksymalne stężenie we krwi występuje w czasie 15 do 60 minut.

Po podaniu domięśniowym dawki 10 mg, maksymalne stężenie w surowicy obserwowano po 10 do 20 min.

Po podaniu dożylnym dawki 10 mg, maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 60 ng/ml występuje w czasie 15 minut i zmniejsza się o połowę po 30 minutach; po 3 godzinach wynosi 10 ng/ml.

Po podaniu podskórnym stężenia po 15 minutach podobne są do stężeń uzyskiwanych po podaniu domięśniowym, lecz pozostają większe w czasie następnych 3 godzin.

Stężenia morfiny w surowicy zmierzone wkrótce po podaniu wykazują ścisły związek z wiekiem pacjenta i są większe u osób w podeszłym wieku.

Okres półtrwania

Okres półtrwania morfiny po podaniu domięśniowym lub dożylnym wynosi 1,5 do 4,5 godziny.

U noworodków, w tym przedwcześnie urodzonych, ze względu na znaczną niedojrzałość enzymatyczną wątroby i związaną z tym mniejszą aktywność transferazy glukuronowej odpowiedzialnej za metabolizm morfiny (procesu jej sprzęgania z kwasem glukuronowym), a także niedojrzałość nerek odpowiedzialnych za wydalanie jej aktywnych metabolitów, okres jej półtrwania jest wyraźnie wydłużony i wynosi w grupie wcześniaków dla pojedynczej dawki podanej dożylnie około 9 godzin, a u noworodków donoszonych około 6 godzin. U niemowląt i małych dzieci okres półtrwania wynosi około 2 godziny. U noworodków stężenie białek osoczowych jest niskie, a więc frakcja wolna czyli aktywna tego leku osiąga wysokie stężenia, wyższe niż u dzieci starszych.

Dystrybucja

Morfina jest rozmieszczana w całym organizmie, głównie w nerkach, wątrobie, tkance płucnej i śledzionie. Mniejsze stężenia stwierdzone są w tkance mózgowej i mięśniowej. Morfina przenika przez barierę łożyska, a jej śladowe ilości wydzielane są w pocie i mleku.

W terapeutycznym zakresie stężeń morfina wiąże się w 35% z białkami - albuminami i immunoglobulinami.

Metabolizm

Polega głównie na sprzęganiu z kwasem glukuronowym (z wytworzeniem 3- i 6-glukuronidów) oraz z siarczanami. Procesy *N*-demetylacji, *O*-metylacji i tworzenia *N*-tlenków glukuronidów zachodzą w błonie śluzowej jelit i w wątrobie, przy czym *N*-demetylacja zachodzi w większym stopniu po podaniu doustnym niż pozajelitowym.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, około 60% produktu ulega wydaleniu z moczem w ciągu 24 godzin; około 3% ulega wydaleniu jako wolna morfina w ciągu 48 godzin.

Po podaniu pozajelitowym, około 90% ulega wydaleniu w ciągu 24 godzin, przy czym około 10% w postaci wolnej morfiny, 65 do 70% w postaci sprzężonej, 1% jako normorfina i 3% jako glukuronid normorfiny.

Morfina jest wydalana z moczem - wraz ze wzrostem kwasowości moczu więcej morfiny ulega wydaleniu w postaci wolnej, zaś wraz ze wzrostem zasadowości moczu więcej morfiny ulega wydaleniu w postaci sprzężonej z glukuronidem. Około 10% dawki może być wydalone z żółcią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach, dotyczących działania rakotwórczego i mutagennego morfiny.

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu pirosiarczyn (E 223)

Disodu edetynian

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluorouracylu.

Morfina tworzy nierozpuszczalne połączenia z heparyną. Nie należy mieszać roztworów morfiny i heparyny w jednej strzykawce.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu ampułki

Zużyć natychmiast po otwarciu.

Okres ważności rozcieńczonego produktu Morphini sulfas WZF o mocach 10 mg/ml i 20 mg/ml po rozcieńczeniu (przygotowanie rozcieńczeń - patrz punkt 6.6)

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzony roztwór można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystany w ciągu 24 godzin roztwór należy wyrzucić.

Okres ważności mieszaniny produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z produktem Midanium 5 mg/ml - 24 godziny (przygotowanie mieszaniny – patrz punkt 6.6).

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w 25°C.

Mieszaninę należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowaną mieszaninę należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyta natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Jeżeli zachodzi konieczność, sporządzoną mieszaninę można przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w temperaturze 25°C, pod warunkiem, że mieszaninę przygotowuje się w kontrolowanych i walidowanych aseptycznych warunkach. Niewykorzystaną w ciągu 24 godzin mieszaninę należy wyrzucić. Przygotowana mieszanina nie wymaga ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu i po rozcieńczeniu produktu oraz po zmieszaniu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z midazolamem (produktem Midanium 5 mg/ml) - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 1 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozcieńczanie:

Produkt Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml może być podawany bez rozcieńczenia lub po rozcieńczeniu:

- w 0,9% roztworze NaCl do wstrzykiwań
- w wodzie do wstrzykiwań

w stosunku 1:10.

Stężenie siarczanu morfiny w roztworze otrzymanym po rozcieńczeniu wynosi odpowiednio:

1 mg/ml (Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml);

2 mg/ml (Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml).

Okres ważności rozcieńczonego produktu Morphini sulfas WZF, 10 mg/ml i Morphini sulfas WZF, 20 mg/ml – patrz punkt 6.3.

Mieszanie Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z midazolamem (produktem Midanium 5 mg/ml) (patrz ostrzeżenie w punkcie 4.5):

Wykazano, że produkt Morphini sulfas WZF 20 mg/ml można mieszać z produktem Midanium 5 mg/ml w zakresie podanych niżej proporcji substancji czynnych:

10 mg morfiny siarczanu z midazolamem w dawce od 1,66 mg do 10 mg.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 1,66 mg midazolamu należy mieszać 2,1 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 1,4 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

W celu uzyskania mieszaniny 10 mg morfiny siarczanu : 10 mg midazolamu należy mieszać 1,0 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 4,0 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

Okres ważności mieszanki – patrz punkt 6.3.

Instrukcja otwierania ampulki

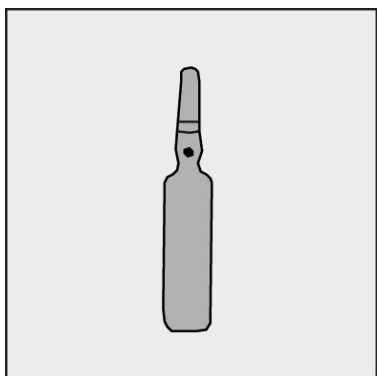
Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki. Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu. Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby otworzyć ampulkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

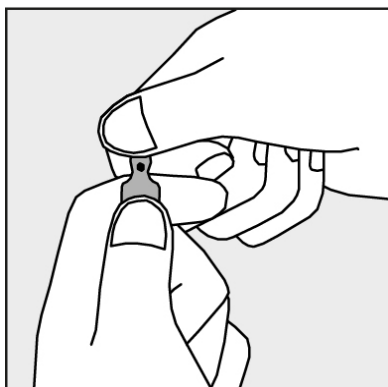
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampulki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niezużytego produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

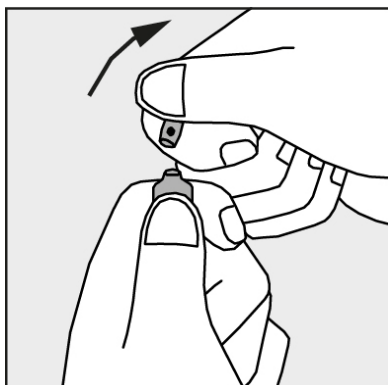
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg/ml – Pozwolenie nr 4049
20 mg/ml – Pozwolenie nr 4050

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

10 mg/ml:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012 r.

20 mg/ml:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO