

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Morphine Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Morfiny chlorowodorek 10 mg/ml co odpowiada 7,6 mg/ml morfiny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny lub żółtawy płyn o pH 3-5.
Osmolarność 0,035-0,055 Osmol/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Silne stany bólowe, które mogą być odpowiednio łagodzone wyłącznie opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i sposób podawania uzależnione jest od charakteru i nasilenia bólu a także od ogólnego stanu pacjenta. Indywidualne kryteria dawkowania zależą od wieku pacjenta, masy ciała, nasilenia bólu i historii choroby i stosowanych wcześniej leków przeciwbólowych

Dorośli: 1-1,5 ml roztworu do wstrzykiwań (10-15 mg chlorowodoru morfiny) podskórnie lub domięśniowo 1-3 razy na dobę. W nagłych przypadkach, morfinę można podawać powoli dożylnie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć początkową dawkę morfiny.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć początkową dawkę morfiny

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego może być konieczne u pacjentów z astmą oskrzelową, niedrożnością górnych dróg oddechowych, pacjentów z urazami czaszki, pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, pacjentów z niedociśnieniem związanym z hipowolemią, pacjentów z niedoczynnością tarczycy, pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, zapaleniem trzustki oraz skurczami dróg żółciowych lub moczowodów.

Monitorowanie leczenia

Nudnościom, wymiotom i zaparciom można czasami przeciwdziałać poprzez podskórne podanie 0,25-0,5 mg atropiny. Depresja oddechowa może być odwrócona poprzez podanie naloksonu.

Przerwanie leczenia

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli podawanie opioidów zostanie nagle przerwane. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

Sposób podawania

Podanie dożylnie, domięśniowe lub podskórne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- zastój śluzu w drogach oddechowych;
- depresja oddechowa;
- ostra choroba wątroby;
- stany lękowe występujące podczas uzależnienia od alkoholu lub leków nasennych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego i pacjentów chorych na miastenię.

Morfina nie powinna być stosowana w łagodzeniu bólu idiopatycznego lub bólu o cechach psychopatologicznych (w odniesieniu do bólu niemożliwego do złagodzenia).

Morfiny nie należy podawać w monoterapii podczas napadów kolki żółciowej lub nerkowej, ponieważ może zwiększać siłę skurczu. W takich przypadkach morfinę należy podawać w skojarzeniu z lekami rozkurczowymi. Działanie morfiny może być zwiększone po przebytych zapaleniu mózgu.

Leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), patrz punkt 4.5.

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.

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.

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

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.

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.

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

Jednoczesne stosowanie leku Morphine Kalceks 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 Morphine Kalceks 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).

Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia, których należy unikać

Barbiturany

Barbiturany zwiększają depresję oddechową wywołaną opiatami i opioidami. Powinno się zatem unikać takiego skojarzenia.

Niewielkie ilości alkoholu

Niewielkie ilości alkoholu mogą znacząco zwiększyć słabą depresję oddechową wywołaną morfiną. Powinno się zatem unikać takiego skojarzenia.

Inhibitory MAO

Inhibitory MAO mogą nasilać działanie morfiny (depresję oddechową i niedociśnienie tętnicze). Podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami MAO i petydyną zgłaszano zespół serotoninowy. Nie można wykluczyć pojawienia się tej samej reakcji podczas jednoczesnego leczenia morfiną i inhibitorami MAO.

Skojarzenia, które mogą wymagać dostosowania dawki

Gabapentyna

Dokonując wyboru sposobu leczenia należy zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jeżeli te dwa produkty są stosowane jednocześnie, należy rozważyć zmniejszenie dawki gabapentyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny należy odpowiednio zmniejszyć.

Ryfampicyna

Ryfampicyna zmniejsza stężenie morfiny w osoczu po podaniu doustnym na tyle mocno, że dla uzyskania działania przeciwbólowego wymagane są większe dawki niż normalnie stosowane.

Amitryptylina, klomipramina i nortryptylina

Amitryptylina, klomipramina, nortryptylina zwiększają działanie przeciwbólne morfiny, prawdopodobnie jest to spowodowane zwiększoną biodostępnością. Konieczne może okazać się dostosowanie dawki.

Skojarzenie morfiny i częściowych agonistów

Skojarzenie morfiny i częściowych agonistów (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) zmniejsza działanie przeciwbólne poprzez konkurencyjne hamowanie receptorów, co zwiększa ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych.

Skojarzenia o niejasnym znaczeniu klinicznym

Bakoflen

Połączenie morfiny i Lioresalu w podaniu dooponowym powodowało zmniejszenie ciśnienia krwi u jednego pacjenta. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia bezdechu lub innych objawów ze strony OUN po podaniu tego skojarzenia.

Hydroksyzyna

Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny i morfiny może, poprzez addytywny wpływ, powodować nasiloną depresję OUN oraz senność. Z tego względu należy rozważyć przejście na niesedatywne leki przeciwhistaminowe.

Metylofenidat

Metylofenidat może nasilać działanie przeciwbólne morfiny. Podczas jednoczesnego podawania należy rozważyć zmniejszenie dawki morfiny.

Nimodypina

Nimodypina może nasilać działanie przeciwbólne morfiny. Podczas jednoczesnego podawania należy rozważyć zmniejszenie dawki morfiny.

Rytonawir

Stężenia morfiny może ulec zmniejszeniu z powodu indukcji glukuronidacji po jednoczesnym podaniu rytonawiru stosowanego jako przeciwwirusowy produkt leczniczy, lub poprzez farmakokinetyczny efekt wzmocnienia innych inhibitorów proteazy.

Doustny inhibitor P2Y12

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.

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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na właściwości mutagenne morfiny, produktu Morphine Kalceks nie należy stosować u mężczyzn i kobiet w wieku reprodukcyjnym/w wieku rozrodczym, chyba, że zapewniona jest skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Dane dotyczące stosowania morfiny u kobiet w ciąży są ograniczone. Morfina przechodzi przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Z tego względu morfina może być stosowana w czasie ciąży wyłącznie, jeśli korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale morfinę mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego. Morfina może wydłużyć lub skrócić czas trwania porodu. Podawanie morfiny w trakcie porodu może spowodować depresję oddechową u noworodka. 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. W okresie 2 do 3 godzin przed spodziewanym porodem produkt Morphine Kalceks należy podawać wyłącznie w ściśle określonych wskazaniach medycznych oraz po dokonaniu analizy stosunku korzyści dla matki i ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka kobiecego, gdzie osiąga wyższe stężenie niż w osoczu matki. U niemowląt karmionych piersią mogą zostać osiągnięte klinicznie istotne stężenia morfiny, z tego względu nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety przyjmujące morfinę (patrz punkt 5.2).

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu morfiny na płodność mężczyzn i kobiet.

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

Morphine Kalceks wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U około 20% pacjentów występują nudności i wymioty. Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Działania niepożądane zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość reakcji niepożądanych została określona 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu odpornościowego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia endokrynologiczne:

Często: zwiększone wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: dysforia.

Nie znana: euforia, senność, zaburzenia koncentracji i pamięci, uzależnienie.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: sedacja, zawroty głowy.

Niezbyt często: depresja oddechowa, dezorientacja.

Nie znana: allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość, drgawki, mioklonie.

Zaburzenia oka:

Częste: zwężenie źrenic.

Zaburzenia serca:

Rzadko: kołatanie serca, tachykardia, omdlenia.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, obrzęk obwodowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaparcia, nudności, wymioty.

Nie znana: suchość w jamie ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: skurcz dróg żółciowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: świąd.

Nie znana: pokrzywka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częste: zatrzymanie moczu.

Niezbyt często: skurcz dróg moczowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: uczucie pustki w głowie.

Nie znana: zespół odstawienny (abstynencyjny)

Sedacja zwykle maleje po kilku dniach stosowania produktu leczniczego. Nudności i wymioty zwykle zmniejszają się podczas długotrwałego leczenia. U osób predysponowanych mogą wystąpić skurcze dróg żółciowych i moczowych. Depresja oddechowa jest zwykle zależna od dawki i rzadko bywa problemem klinicznym.

Uzależnienie i tolerancja zwykle nie stanowią problemu w leczeniu silnego bólu nowotworowego.

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 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

Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania są szpillkowate źrenice, depresja oddechowa i niskie ciśnienie tętnicze, zachłystowe zapalenie płuc.

W ciężkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia krążenia i śpiączka. Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci.

Leczenie przedawkowania

W uzasadnionych przypadkach, po podaniu doustnym, stosuje się płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego bądź podanie środka przeczyszczającego. Depresję oddechową spowodowaną zatruciem morfiny można odwrócić stosując nalokson, rozpoczynając od dawki 0,4 mg dla dorosłych (0,01 mg/kg dla dzieci) podawanej powoli, dożylnie, stopniowo zwiększając dawkę, jeśli jest to konieczne.

Czasami alternatywą może być podanie naloksonu w ciągłym wlewie dożylnym. Jeśli wskazane, należy zastosować leczenie przy użyciu respiratora (w obrzęku płuc z dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym). W przypadku poważnych zatruc, nalokson nie może zastąpić leczenia przy użyciu respiratora. Stosuje się również podanie płynu dożylnego (roztworu elektrolitów, glukozy), kontrolę gazometrii, korekcję kwasicy, leczenie objawowe.

Toksyczność

Potencjalna dawka śmiertelna dla dorosłych (bez rozwoju tolerancji) zwykle mieści się w zakresie 40-60 mg, podawana doustnie, (30 mg, podawana pozajelitowo). Skopolamina, leki nasenne i alkohol nasilają działanie toksyczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne alkaloidy opium, kod ATC: N02AA01.

Morfina jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym. Działanie przeciwbólowe wynika częściowo z powodu zmienionego odczuwania bólu, a częściowo z podwyższenia progu odczuwania bólu. Morfina prawdopodobnie wywiera działanie przeciwbólowe na różnym poziomie w obrębie OUN. U pacjentów w podeszłym wieku zauważyć można zwiększenie przeciwbólowego działania morfiny. Oddziałując na centralny układ nerwowy morfina powoduje depresję oddechową, objawy psychiczne, nudności, wymioty, zwężenie źrenic i wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Morfina powoduje depresję oddechową poprzez hamowanie stymulującego wpływu dwutlenku węgla na ośrodki oddechowe w rdzeniu przedłużonym. Efekt ten może prowadzić do niewydolności oddechowej u pacjentów z zaburzoną wentylacją płuc spowodowaną chorobami płuc lub innymi lekami. Osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na działania niepożądane. Zatrucie morfiną wymaga wspomaganie oddychania przy pomocy respiratora i podania antidotum.

Morfina jest metabolizowana poprzez sprzężanie do dwóch głównych metabolitów: morfino-6-glukuronianu (M6G) i morfino-3-glukuronianu (M3G). Mogą tworzyć się również małe ilości morfino-3,6-diglukuronianu. M3G wykazuje małe powinowactwo do receptorów opioidowych, co oznacza brak udokumentowanego działania przeciwbólowego. Może jednak przyczyniać się do wywołania działania pobudzającego. M6G stosowany ogólnoustrojowo jest dwukrotnie silniejszy od

morfiny, a jego działania farmakologiczne nie mogą być odróżnione od działań farmakologicznych morfiny. Podczas długotrwałego podawania wpływa znacząco na działanie przeciwbólowe morfiny.

W wyniku stymulacji receptorów dopaminy w tzw. „strefie wyzwalającej” w rdzeniu przedłużonym u pacjenta mogą wystąpić nudności i wymioty. Morfina powoduje zwiększone uwalnianie hormonu antydiuretycznego, co przyczynia się do zmniejszenia ilości moczu. Morfina zwiększa również napięcie mięśni gładkich w przewodzie pokarmowym, co powoduje zaparcia spowodowane spowolnieniem pasażu jelitowego. W związku ze wzrostem ciśnienia w drogach żółciowych i drogach moczowych pod wpływem morfiny jej podawanie jest mniej odpowiednie w przypadku skurczów dróg żółciowych lub dróg moczowych.

Morfina posiada właściwości uzależniające i może rozwinąć się tolerancja na jej działanie. Jednakże, na ogół nie powoduje to żadnych problemów w leczeniu ciężkiego bólu nowotworowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka morfiny nie wykazuje zależności od dawki.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie we krwi jest osiągnięte w ciągu 10-20 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji morfiny wynosi około 3 l/kg, a wiązanie z białkami osocza wynosi około 35%. Morfina jest rozmieszczana w całym organizmie, głównie w nerkach, wątrobie, płucach i śledzionie. Mniejsze stężenia stwierdzane są w tkance mózgowej i mięśniowej. Morfina przechodzi przez barierę łożyska i przenika do mleka kobiecego (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Morfina jest metabolizowana w wątrobie do dwóch głównych metabolitów: morfino-3-glukuronianu (nie wykazuje działania przeciwbólowego ale może wpływać na wystąpienie działania pobudzającego) i morfino-6-glukuronianu (M6G) (wykazuje działanie silniejsze niż sama morfina). Mogą tworzyć się również małe ilości morfino-3,6-diglukuronianu. Morfina i jej metabolity podlegają krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

Eliminacja

Morfina jest eliminowana głównie poprzez glukuronidację a jej wydalanie w niezmienionej formie z moczem wynosi 5-10%. Klirens wynosi około 24 ml/ min•kg, a okres półtrwania wynosi około 2-3 godzin.

Do 10% dawki może zostać wydalone z żółcią w kale.

M6G jest wydalany z moczem, co może powodować jego kumulację u pacjentów z niewydolnością nerek.

Populacje szczególne

U pacjentów z chorobą nowotworową wątroby biodostępność morfiny może się zwiększyć.

Niewydolność wątroby

Zaburzenia czynności wątroby wpływają na eliminację morfiny.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek wpływają na eliminację morfiny. M6G jest wydalany z moczem.

U pacjentów z niewydolnością nerek występuje kumulacja czynnego metabolitu M6G.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono długotrwałych badań właściwości rakotwórczych morfiny

u zwierząt. W badaniach nieklinicznych stwierdzono genotoksyczność morfiny oraz jej toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój.

Potencjał mutageny i rakotwórczy

Dostępne są wyniki badań w zakresie mutagenności, wskazujące na klastogenny działanie morfiny, co w rezultacie wiąże się z wpływem na komórki rozrodcze. W związku z powyższym morfina jest uznawana za substancję mutagenną i wystąpienie takiego działania można również zakładać u ludzi.

Toksyczność reprodukcyjna

W badaniach na zwierzętach wykazano właściwości teratogenne ujawniające się przez cały okres ciąży (wady ośrodkowego układu nerwowego, opóźnienie wzrostu, zanik jąder, zmiany w systemie neuroprzekazników i wzorców zachowań, uzależnienie). Ponadto, morfina ma wpływ na męskie zachowania seksualne i płodność u różnych gatunków zwierząt. U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Sole morfiny są wrażliwe na zmiany pH i mogą wytrącać się w środowisku zasadowym. Związki niezgodne z solami morfiny to: aminofilina, sole sodowe barbituranów, fenytoina i chlorowodorek ranitydyny.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku, 10 ampułek po 1 ml.

Dwie wkładki po 5 ampułek zapakowanych w folię z polietylenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

W kontakcie ze skórą i oczami może powodować piekący ból, zaczerwienienie i świąd. Unikać bezpośredniego kontaktu z produktem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 53

Rīga, LV-1057
Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23730

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2020