

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MST Continus, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
Tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus zawiera odpowiednio 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg lub 200 mg siarczanu morfiny (*Morphini sulfas*).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki MST Continus 10 mg zawiera 90 mg laktozy.

Jedna tabletki MST Continus 30 mg zawiera 70 mg laktozy.

Jedna tabletki MST Continus 60 mg zawiera 40 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

MST Continus jest wskazany do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu. Produkt może być stosowany w zwalczaniu silnych bólów pooperacyjnych od drugiego dnia po operacji.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są szczególnie zalecane w przypadkach konieczności stosowania opioidów przez okres dłuższy niż kilka dni.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od natężenia bólu oraz z uwzględnieniem wywiadu chorobowego (natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe) tak, aby doprowadzić do ustąpienia bólu i utrzymania działania przeciwbólowego do następnej dawki produktu (za 12 godzin).

Nawrót, bądź nasilenie bólu między dawkami wymaga zwiększenia dawek, a nie skracania odstępu między kolejnymi dawkami.

Dorośli

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki, która powinna być zwiększana w trakcie leczenia.

U pacjentów z niską masą ciała jako dawkę początkową stosuje się 10 mg co 12 godzin, a u pozostałych pacjentów 30 mg co 12 godzin, zwiększając następnie kolejne dawki o 30 - 50% aż do uzyskania odpowiedniej kontroli bólu.

Ponieważ dobór dawki produktu o zmodyfikowanym uwalnianiu dla poszczególnych pacjentów może być trudny, zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem morfiny o szybkim uwalnianiu.

Przy zamianie stosowania morfiny w postaci szybko uwalnianej na produkt MST Continus dotychczasowa dawka dobową powinna być zachowana, ale podawana w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

Przy zamianie stosowania morfiny w postaci parenteralnej na produkt MST Continus, dotychczas stosowana dawka dobową powinna być zwiększona o 50 - 100% i podawana w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

W leczeniu bólu pooperacyjnego, jednak nie wcześniej niż dobę (24h) po operacji: u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 70 kg stosuje się 2 tabletki po 10 mg co 12 godzin; u pacjentów o masie ciała większej niż 70 kg stosuje się 1 tabletkę 30 mg co 12 godzin.

Produkt MST Continus tabletki 200 mg może być stosowany u pacjentów, którzy wymagają podania dobowej dawki 400 mg lub więcej.

W razie konieczności, z zachowaniem szczególnej ostrożności, pacjentowi można podać dodatkową dawkę morfiny parenteralnie lub w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu z uwzględnieniem wysokości dobowej dawki morfiny, podawanej w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Młodzież powyżej 12 lat

W leczeniu ciężkiego bólu nowotworowego dawkowanie jest ściśle uzależnione od decyzji lekarza; jako dawkę początkową zaleca się 0,2-0,8 mg/kg mc. co 12 godzin.

Dostosowanie dawki należy przeprowadzić w taki sposób jak opisano w przypadku dorosłych pacjentów.

Nie zaleca się stosowania tabletek powlekanych o zmodyfikowanym uwalnianiu produktu MST Continus o mocy 100 mg i 200 mg u młodzieży ze względu na wysoką zawartość morfiny.

Nie zaleca się stosowania MST Continus w leczeniu bólu pooperacyjnego u dzieci.

Dzieci poniżej 12 lat

Nie zaleca się stosowania MST Continus u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Produkt MST Continus stosuje się doustnie w stałych odstępach, co 12 godzin.

Tabletki należy połykać w całości. Nie wolno ich dzielić, gryźć i kruszyć. Może to doprowadzić do natychmiastowego uwolnienia morfiny i przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki (patrz punkt 4.9).

Przyjmowanie tabletek jest niezależne od czasu przyjmowania posiłków, produkt może być przyjmowany zarówno podczas posiłków, jak i między nimi.

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej) oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia mogą wykazywać większą wrażliwość na morfinę. Dlatego przy dostosowywaniu dawki należy zachować większą ostrożność i (lub) zastosować dłuższe odstępy pomiędzy dawkami.

Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę.

Przerwanie leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 .
- zespół ostrego brzucha,
- niedrożność porażenna jelit,
- depresja oddechowa (spowolnienie lub zahamowanie czynności oddechowej),
- opóźnione opróżnianie żołądka,
- ostre choroby wątroby,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO i okres 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się podawania produktu:

- pacjentom przed operacją oraz przez 24 godziny po operacji,
- pacjentom w wieku poniżej 12 lat,
- dzieciom i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Należy zachować ostrożność i w razie konieczności zmniejszyć dawkę produktu leczniczego w przypadku:

- uzależnienia od opioidów,
- uzależnienia od leków i substancji psychotropowych w wywiadzie,
- alkoholizmu,
- *delirium tremens*,
- występowania zaburzeń świadomości,
- występowania zaburzeń czynności ośrodka oddechowego i czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń,
- ciężkiej astmy oskrzelowej,
- ciężkiej postaci serca płucnego,
- ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- stanów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, wówczas kiedy nie jest prowadzona mechaniczna wentylacja,
- niedociśnienia tętniczego związanego z hipowolemią,
- przerostu gruczołu krokowego z zaleganiem moczu w pęcherzu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu),
- zwężenia cewki moczowej
- kolki nerkowej,
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek,
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby,
- zaburzeń czynności dróg żółciowych,
- zapalenia trzustki,
- nieswoistego zapalenia jelit,
- niedoczynności tarczycy,
- niewydolności kory nadnerczy,
- guza chromochłonnego,
- urazu głowy,
- padaczki lub zwiększonej skłonności do drgawek,
- podawania produktu pacjentom w podeszłym wieku.

Dzieci i osoby w podeszłym wieku wykazują większą wrażliwość na morfinę. Nie wolno stosować wysokich dawek morfiny od razu na początku kuracji, bez wcześniejszego stopniowego podawania małych dawek.

Depresja ośrodka układu oddechowego stanowi najistotniejsze niebezpieczeństwo w przypadku przedawkowania opioidów. 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).

Należy zachować ostrożność stosując morfinę jednocześnie z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5).

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

Jednoczesne stosowanie leku MST Continus 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 MST Continus 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).

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.

Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12

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

Produkt ze względu na wywoływanie skurczu zwieraczy może prowadzić do występowania napadów kolki żółciowej lub nerkowej. Morfinę należy ostrożnie stosować po zabiegach chirurgicznych szczególnie w obrębie dróg żółciowych oraz u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki.

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli podejrzewa się możliwość wystąpienia niedrożności porażennej jelit i przerwać stosowanie w przypadku wystąpienia tego porażenia.

U pacjentów z epilepsją w wywiadzie, morfina może obniżać próg drgawkowy.

Morfina powoduje zaparcia. Z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparc.

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.

Nagle przerwanie leczenia może skutkować wystąpieniem zespołu odstawienia. Jeśli leczenie morfiną nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniową redukcję dawki leku, aby zapobiec wystąpieniu objawów zespołu odstawienia.

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 lub osób podatnych na uzależnienia. Nadużywanie morfiny

stosowanej doustnie lub pozajelitowo może skutkować wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, które mogą prowadzić do zgonu.

Podanie dożylnie postaci doustnej może wywoływać ciężkie działania niepożądane.

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu MST Continus może nasilać działania niepożądane produktu MST Continus; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Opioidy mogą wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i osi podwzgórze-przysadka-gonady. Objawy obejmują m.in. wzrost stężenia prolaktyny, a także obniżenie poziomu kortyzolu i testosteronu w surowicy. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

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. U pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (np. choroba Addisona) należy kontrolować stężenie kortyzolu w osoczu krwi, i jeśli to konieczne, prowadzić substytucję kortykosteroidów.

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.

Długotrwałe stosowanie produktu może prowadzić do rozwoju tolerancji na lek powodując konieczność zastosowania stopniowo coraz większych dawek morfiny w celu utrzymania kontroli nad bólem.

U pacjentów może wystąpić zjawisko hiperalgezji, która nie ustępuje po zwiększeniu dawki produktu MST Continus, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami. Konieczne może być zmniejszenie dawki siarczanu morfiny lub zmiana produktu na inny opioid.

Pacjentom, którzy mają być poddani chordotomii lub innemu zabiegowi zniesienia czucia bólu, nie należy podawać produktu MST Continus na 12 godzin przed zabiegiem.

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

Nie zaleca się podawania produktu MST Continus w okresie okołoperacyjnym ani w ciągu 24 godzin po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego.

Tabletki należy połykać w całości. Nie wolno ich dzielić, gryźć, żuć i kruszyć (patrz punkt 4.2).

Produkty MST Continus o mocach 10, 30 i 60 mg zawierają laktozę (patrz punkt 2). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować ww. produktów.

Produkty MST Continus o mocach 30 mg oraz 60 mg zawierają barwnik żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów jednocześnie przyjmujących leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym leki uspokajające lub nasenne, inne leki opioidowe, środki znieczulenia ogólnego, pochodne fenotiazyny, leki przeciwlękowe, gabapentynę, leki miorelaksujące, przeciwnadciśnieniowe i alkohol,

morfina nasila ich działanie. Ich jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia depresji ośrodka oddechowego, niedociśnienia tętniczego, nadmiernego uspokojenia, śpiączki lub śmierci.

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).

Produkty o działaniu przeciwocholinergicznym (np. leki przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki przeciw chorobie Parkinsona) mogą nasilać niepożądane, przeciwocholinergiczne działanie opioidów (np. zaparcia, suchość w jamie ustnej lub zaburzenia w oddawaniu moczu).

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu MST Continus; należy unikać jednoczesnego przyjmowania.

Nie należy stosować morfiny jednocześnie lub w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu leczenia inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Cymetydyna hamuje metabolizm siarczanu morfiny.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny może powodować zmniejszenie stężenia morfiny w surowicy.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwplatekową 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.

Jednoczesne stosowanie z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym w stosunku do receptora opioidowego (pentazocyna, nalbufina, butorfanol, buprenorfina) może powodować wystąpienie objawów odstawienia.

Środki działające wybiórczo antagonistycznie na receptory opioidowe (np. nalokson) usuwają działanie morfiny.

Rytonawir indukuje enzymy metabolizujące siarczan morfiny i może powodować obniżenie jego stężenia w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania siarczanu morfiny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ morfiny na reprodukcję i rozwój potomstwa (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania u kobiet będących w ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Siarczan morfiny przenika przez łożysko, hamuje czynność skurczową macicy.

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.

Poród

Morfina może wydłużać lub skracać czas trwania porodu. Noworodki, których matki otrzymały opioidowe środki przeciwbólowe podczas porodu (m.in. siarczan morfiny) należy monitorować w kierunku objawów depresji ośrodkowego układu oddechowego lub zespołu odstawienia i jeśli to konieczne, należy zastosować właściwy produkt będący antagonistą opioidowym.

Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka, gdzie osiąga stężenia wyższe niż w osoczu krwi matki. Ponieważ u niemowląt mogą wystąpić stężenia istotne klinicznie, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu.

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania). Ze względu na właściwości mutagenne, morfinę należy podawać kobietom i mężczyznom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, jeśli stosują oni skuteczną antykoncepcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie produktu MST Continus obniża sprawność psychomotoryczną. Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U niektórych pacjentów z ustabilizowanym bólem, decyzję o możliwości prowadzenia pojazdów należy podjąć w porozumieniu z lekarzem.

4.8 Działania niepożądane

W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Nieznana: reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktyoidalne

Produkty MST Continus o mocach 30 mg oraz 60 mg zawierają barwnik żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Zaburzenia psychiczne

Morfina może powodować różnorodne, psychiczne działania niepożądane, których ciężkość i charakter zmienia się w indywidualnych przypadkach (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia).

Często: zmiany poziomu aktywności (zazwyczaj obniżenie, ale też podwyższony poziom aktywności), bezsenność, zmiany funkcji poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia percepcji, stan splątania)

Niezbyt często: stany pobudzenia, euforia, halucynacje, zmienność nastroju

Bardzo rzadko: uzależnienie od leku (patrz też punkt 4.4), obniżone libido

Nieznana: zaburzenia myślenia, dysforia

Zaburzenia układu nerwowego

Morfina powoduje depresję oddechową zależną od dawki oraz sedację o zmiennym stopniu w zakresie od łagodnego zmęczenia do senności.

Często: zawroty głowy, bóle głowy, mimowolne skurcze mięśni, senność

Niezbyt często: napady drgawkowe, wzmożone napięcie, parestezje, omdlenie
Bardzo rzadko: drżenie, przeczulica lub allodynia (patrz pkt 4.4)
Nieznana: nadmierna potliwość

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia
Bardzo rzadko: niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs
Nieznana: zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zaczerwienienie twarzy, istotne klinicznie obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: obrzęk płuc, depresja ośrodka oddechowego, skurcz oskrzeli
Bardzo rzadko: duszność
Nieznana: zmniejszony odruch kaszlu

Zaburzenia żołądka i jelit

Mogą wystąpić nudności i suchość w ustach zależnie od dawki.

Zaparcia są charakterystycznym działaniem niepożądanym długotrwałego leczenia.

Bardzo często: nudności, zaparcia
Często: bóle brzucha, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, wymioty (szczególnie na początku leczenia), utrata apetytu
Niezbyt często: niedrożność jelit, zaburzenia smaku, niestrawność
Rzadko: zwiększenie stężenia enzymów trzustkowych lub zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Nieznana: kolka żółciowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne pocenie się, wysypka
Niezbyt często: pokrzywka
Bardzo rzadko: inne wysypki, takie jak osutka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia w oddawaniu moczu
Niezbyt często: zatrzymanie moczu
Rzadko: kolka nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Nieznana: brak miesiączki, obniżone libido, zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może rozwinąć się tolerancja na lek.

Często: stany osłabienia, astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, świąd
Niezbyt często: obrzęk obwodowy (przemijający po zakończeniu stosowania morfiny)
Nieznana: tolerancja na lek, zespół odstawienny (abstynencyjny), noworodkowy zespół odstawienia leku

Zmiany w użębienu, jednak dokładny związek z leczeniem morfiną nie został ustalony.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: skurcze mięśni, sztywność mięśni

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia

Mogą wystąpić: kołatanie serca, zmniejszenie częstości tętna i niewydolność serca.

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół niedostosowanego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw wiodący: hiponatremia)

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
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie morfiny może prowadzić do depresji ośrodka oddechowego, senności aż do stuporu lub śpiączki, zachłystowego zapalenia płuc, zwężenia źrenic, rabdomiolizy aż do niewydolności nerek, zwiótczenia mięśni szkieletowych, bradykardii, niedociśnienia tętniczego, a nawet zgonu. Przyjmowanie rozkruszonej zawartości tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu prowadzi do natychmiastowego uwolnienia morfiny i może spowodować stan ostrego przedawkowania. Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci.

Objawy przedawkowania morfiny

Przedawkowanie może objawiać się płytkim oddechem, sennością pogłębiającą się nawet do śpiączki, zwężonymi źrenicami, zwiótczeniem mięśni, bradykardią, niedociśnieniem, a nawet śmiercią.

Leczenie przedawkowania morfiny

Po przedawkowaniu należy udrożnić drogi oddechowe i zapewnić oddech kontrolowany. Antagoniści receptorów opioidowych są specyficznym antidotum na przedawkowanie leków opioidowych.

Może być wymagane podanie we wstrzyknięciu dożylnym naloksonu w dawce 0,4 mg i w razie potrzeby powtarzanie tej dawki w odstępach 2-3 minut lub podania we wlewie dożylnym roztworu 2 mg naloksonu w 500 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% dekstrozy (0,004 mg/ml). Jednorazowa dawka antagonisty opioidowego u dzieci wynosi 0,01 mg/kg mc. Nalokson należy podawać z szybkością odpowiadającą wcześniej podanej jednorazowej dawce, ponadto szybkość wlewu należy uzależnić od reakcji pacjenta. W uzasadnionych przypadkach może być celowe zastosowanie płukania żołądka.

Nie należy podawać naloksonu w przypadku braku klinicznie istotnej depresji krążeniowej lub oddechowej, wtórnych do przedawkowania morfiny. Należy zachować ostrożność przy podawaniu naloksonu osobom, o których wiadomo, lub które podejrzewa się o fizyczne uzależnienie od morfiny. W takich przypadkach, nagłe przerwanie działania opioidu może wywołać ostry zespół odstawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium.
Kod ATC: N02AA01.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Morfina jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, wybiórczym agonistą receptorów opioidowych (silny agonista receptorów *mi*, słabszy receptorów *kappa* i *delta*).

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy:

Głównym działaniem terapeutycznym morfiny jest działanie przeciwbólowe i uspokajające (tj. nasenne oraz zmniejszające poziom lęku).

Morfina powoduje depresję oddechową przez bezpośrednie oddziaływanie na ośrodki oddechowe w rdzeniu przedłużonym.

Morfina hamuje odruch kaszlu poprzez bezpośredni wpływ na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Efekt przeciwkaszlowy może wystąpić podczas stosowania dawek mniejszych niż wymagane do zniesienia bólu.

Morfina powoduje zwężenie źrenic nawet w zupełnej ciemności. Źrenice szpileczkowate są objawem przedawkowania opioidu, ale nie jest objawem typowym tylko dla tego stanu (np. uszkodzenia mostu pochodzenia krwotocznego lub niedokrwiennego mogą dawać podobny objaw). Niedotlenienie narządów i tkanek w wyniku przedawkowania morfiny może być manifestowane raczej rozszerzeniem źrenic niż ich zwężeniem.

Działanie na żołądek, jelita i inne mięśnie gładkie:

Morfina powoduje zmniejszenie czynności motorycznych poprzez zwiększenie napięcia mięśni gładkich odźwiernika i dwunastnicy. Trawienie pokarmu w jelicie cienkim jest opóźnione, a skurcze propulsywne są osłabione skutkując wystąpieniem zaparcia. Morfina powoduje skurcz zwieracza Oddiego i wzrost ciśnienia w drogach żółciowych. Silnie kurczy również zwieracz pęcherza moczowego i mięśniówkę gładką dróg moczowych.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy:

Morfina może spowodować uwalnianie histaminy z, lub bez udziału rozszerzenia naczyń obwodowych. Objawami uwalniania histaminy i (lub) rozszerzenia naczyń obwodowych są: świąd, zaczerwienienie skóry, zaczerwienienie oczu, pocenie się, i (lub) niedociśnienie ortostatyczne.

Działanie na układ hormonalny:

Opioidy mogą wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i osi podwzgórze-przysadka-gonady. Objawy obejmują m.in. wzrost stężenia prolaktyny, a także obniżenie poziomu kortyzolu i testosteronu w surowicy. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

Inne działania farmakologiczne:

Badania *in vitro* i na zwierzętach wskazują na różne skutki oddziaływania naturalnych opioidów, takich jak morfina, na składowe układu immunologicznego. Kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń jest nieznane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Morfina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie w osoczu zwykle występuje po 1-6 godz. od podania leku. Specjalna konstrukcja tabletki (system zmodyfikowanego uwalniania substancji czynnej) zmniejsza szybkość wchłaniania, lecz nie zmniejsza dostępności biologicznej, dzięki czemu produkt może być stosowany, co 12 godzin. Po uwolnieniu z produktu, morfina wchłania się z przewodu pokarmowego, a biodostępność wykazuje duże różnice osobnicze (20% - 75%). Po jednorazowym przyjęciu maksymalne stężenie w surowicy pojawia się po 10-30 min., biologiczna dostępność nie przekracza 25%. Morfina wiąże się z białkami krwi w 40%, dobrze przenika do tkanek, słabo do ośrodkowego układu nerwowego (współczynnik rozdziału około 0,4) i nie wykazuje tendencji do kumulacji w ustroju. U dzieci penetracja do ośrodkowego układu nerwowego jest znacznie bardziej nasiloną niż u dorosłych. Farmakokinetyka morfiny ma charakter liniowy w szerokim zakresie dawek.

Morfina doustna w znacznym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, co wiąże się z niższą biodostępnością leku niż w przypadku dożylnego lub domięśniowego podania analogicznej dawki. Morfina podlega glukuronidacji do czynnego metabolitu morfino-6-monoglukuronianu (M6G), kumulującego się przy wielokrotnych podaniach oraz morfino-3-monoglukuronianu (M3G). Obydwa metabolity są usuwane z ustroju przez nerki w 85%, w 9 - 12% w niezmienionej postaci, w 7 - 10% z żółcią. Oprócz wątroby morfina metabolizowana jest również w nerkach i w błonie śluzowej jelita. Metabolizm u dzieci powyżej 3 roku życia nie różni się istotnie od metabolizmu u dorosłych.

Okres półtrwania morfiny w surowicy wynosi około 2,5 - 3 godzin. Czas działania morfiny (u pacjentów, u których nie wystąpiła tolerancja) po zastosowaniu produktu MST Continus wynosi około 12 godzin. W przypadku podań wielokrotnych ogólny efekt działania produktu jest w znacznej mierze uzależniony od stężenia kumulującego się metabolitu (M6G).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych mających na celu ocenę potencjału mutagennego morfiny. Na podstawie dostępnej literatury zgromadzono dowody wskazujące, że morfina wykazywała mutagenne działanie poprzez zwiększanie fragmentacji DNA w ludzkich limfocytach T *in vitro*. Zgłaszano mutagenne działanie morfiny w warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy oraz dodatnie wyniki dotyczące indukowania aberracji chromosomowych w spermatydach myszy i w mysich limfocytach. Morfina powoduje aberracje chromosomowe w ludzkich leukocytach. Jednak opublikowane wyniki badań *in vitro* dowiodły, że morfina nie powoduje translokacji ani mutacji letalnych u *Drosophila*.

Karcynogenność

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nieklinicznych na zwierzętach mających na celu ocenę rakotwórczego działania morfiny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach. Wyniki opublikowanych badań na samicach szczura, którym podawano dootrzewnowo morfinę w dawce: do 15 mg/kg mc./dobę w okresie poprzedzającym krycie, do 30 mg/kg mc./dobę w czasie ciąży i do 40 mg/kg mc./dobę po porodzie, wykazały zmniejszenie płodności matek, wzrost liczby płodów martwo urodzonych, a u żyjącego potomstwa zaobserwowano zahamowanie wzrostu, objawy odstawienia morfiny oraz zmniejszoną produkcję spermy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

MST Continus 10 mg

Laktoza bezwodna, hydroksyetyloceluloza, alkohol cetostearylowy, magnezu stearynian, talk.

Otoczka: Opadry 85F270017 (złoto-brązowy) o składzie: alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172).

MST Continus 30 mg

Laktoza bezwodna, hydroksyetyloceluloza, alkohol cetostearylowy, magnezu stearynian, talk.

Otoczka: Opadry OY-6708 (fioletowy).

MST Continus 60 mg

Laktoza bezwodna, hydroksyetyloceluloza, alkohol cetostearylowy, magnezu stearynian, talk.

Otoczka: Opadry OY-3508 (pomarańczowy).

MST Continus 100 mg

Hydroksyetyloceluloza, alkohol cetostearylowy, magnezu stearynian, talk.

Otoczka: Opadry OY-8215 (szary).

MST Continus 200 mg

Hydroksyetyloceluloza, alkohol cetostearylowy, magnezu stearynian, talk.

Otoczka: Opadry 06B21168 (zielony), glikol polietylenowy 400.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

20, 30 lub 60 tabletek w blistrach po 10 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tabletki należy połykać w całości. Nie wolno ich dzielić, gryźć i kruszyć. Może to doprowadzić do natychmiastowego uwolnienia morfiny i przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mundipharma A/S
Frydenlundsvej 30
2950 Vedbæk
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MST Continus 10 mg: Pozwolenie nr 4762
MST Continus 30 mg: Pozwolenie nr 4763
MST Continus 60 mg: Pozwolenie nr 4764
MST Continus 100 mg: Pozwolenie nr 4765
MST Continus 200 mg: Pozwolenie nr 4766

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 grudnia 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2013 r.

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

04.09.2020