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 pirosiarczyn (E 223) oraz sód. 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 pirosiarczyn (E 223) oraz sód. 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:
- zwykle stosuje się podskórnie lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc., w razie potrzeby co 4 godziny; nie należy przekraczać 15 mg na dawkę;
- nie zaleca się podawania morfiny doustnie;
- u noworodków zalecana dawka to 0,1 mg/kg mc. podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godzin.

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

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

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.

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.

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 podpajęczynówkowo i nadtwardówkowo.

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.

Morfina może powodować wzrost ciśnienia w drogach żółciowych, co wynika z wpływu na zwieracz Oddiego. 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.

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 hiperalgezja, 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).

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 przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12
W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorem P2Y12 i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorem 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, przeciwlękowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz pochodne fenotiazyny. Morfina nasila działanie hipotensyjne leków uspokajających, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze. Nasila również działanie alkoholu.

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

Opioidowe leki przeciwbólowe 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 domperydonu.

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 H_2) 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 przeciwbólowe, 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 plamista, 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 obsługiwania 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 (≥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, hiperalgezja (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 żołądka i jelit
Częstość nieznana: suchość w ustach, zaparcia, nudności, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Częstość nieznana: skurcz dróg żółciowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częstość nieznana: pokrzywka, świąd

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)

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".

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 neuroprzekaźnikowych 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 godz.

Dystrybucja
Morfina jest rozmieszczana w całym organizmie, głównie w nerkach, wątrobie, tkance płucnej i śledzionie. Mniejsze stężenia stwierdzane 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 ampułek 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 zmieszać 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 zmieszać 1,0 ml produktu Morphini sulfas WZF 20 mg/ml z 4,0 ml produktu Midanium 5 mg/ml.

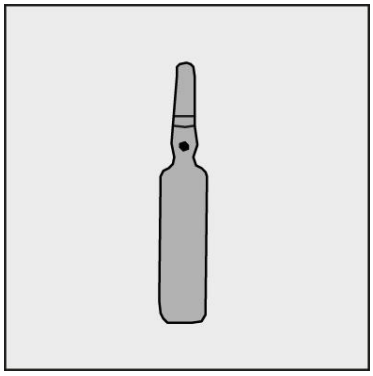
Okres ważności mieszaniny – patrz punkt 6.3.

Instrukcja otwierania ampułki

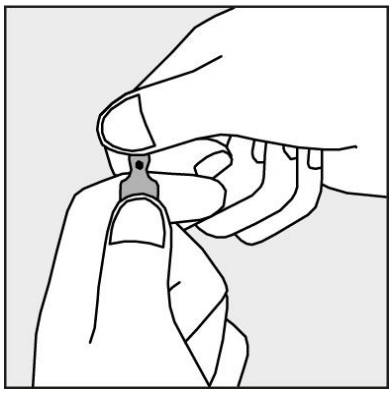
Przed otwarciem ampułki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampułki. Można delikatnie potrząsnąć ampułką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.
Na każdej ampułce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.
- Aby otworzyć ampułkę należy trzymać ją pionowo, w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie patrz rysunek 2. Górną część ampułki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

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

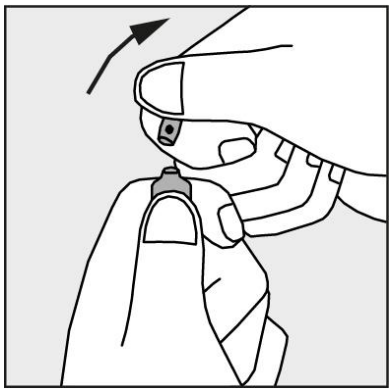
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

14.10.2020 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna z Decyzją Prezesa URPLWMiPB nr DZL-ZLN.4020.3521.2020.2.WŁ z 14.10.2020 r.