

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA WŁASNA 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 SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 10,0 mg *Morphini sulfas* (morfiny siarczanu).1 ml roztworu zawiera 20,0 mg *Morphini sulfas* (morfiny siarczanu).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

## 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 należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Preparat podaje się podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dorosłym pacjentom lekarz może zalecić rozcieńczenie zawartości ampułki wodą i zażycie doustne.

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 preparatu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację.

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

#### 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na morfinę, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub na którykolwiek ze składników preparatu.
- Upośledzenie oddychania lub choroba obturacyjna górnych dróg oddechowych.
- Kolka wątrobowa.
- Ostre zatrucie alkoholem.
- Stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy 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

Preparatu nie należy podawać podpajęczynówkowo i nadtwardówkowo.

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

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.

Podczas regularnego stosowania morfiny może szybko rozwinąć się uzależnienie, jednak u chorych otrzymujących morfinę ze wskazań medycznych uzależnienie występuje rzadko. Nagłe zaprzestanie stosowania morfiny przez osobę uzależnioną może wywołać objawy zespołu abstynencyjnego, których nasilenie zależy od stanu pacjenta, wielkości i częstości podawania dawek oraz czasu stosowania. Są to: nudności, biegunka, kaszel, dysforia (zaburzenia nastroju), łzawienie, rozszerzenie źrenic, katar, bezsenność (z równoczesnym uporczywym ziewaniem), zlewne poty, podwyższenie ciśnienia tętniczego, drżenia mięśniowe, piloerekcja („gęsia skórka”), utrata łaknienia, niewielki wzrost częstości oddechu, uczucie rozlanego bólu w wielu miejscach ciała, bardzo silny głód narkotyku oraz majaczenie.

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

Preparat zawiera pirosiarczyn sodu, który może być przyczyną wystąpienia reakcji alergicznych, szczególnie u pacjentów z alergią w wywiadzie.

#### 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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.

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 H<sub>2</sub>) może hamować metabolizm opioidowych leków przeciwbólowych, szczególnie petydyny (zwiększa się stężenie w osoczu).

#### 4.6. Cięża lub laktacja

Stosowanie preparatu 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.

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.

Morfina przenika do mleka kobiecego. Nie ustalono, jaki ma to wpływ na niemowlę karmione piersią. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u kobiet karmiących piersią.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Morfina zmniejsza sprawność psychofizyczną. Podczas stosowania leku nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Podczas stosowania morfiny w standardowych dawkach, najczęściej występują: nudności, wymioty, zaparcia, senność, stan splątania. Tolerancja na lek rozwija się wraz z przedłużającym się stosowaniem, co nie dotyczy zaparcí.

Mogą wystąpić: trudności w oddawaniu moczu, skurcz moczowodów lub dróg żółciowych oraz działanie antydiuretyczne, suchość w jamie ustnej, pocenie, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, bradykardia, kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, obniżenie temperatury ciała, niepokój, zaburzenia nastroju, omamy, zwężenie źrenic. Wymienione działania niepożądane występują częściej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie niż u osób obłożnie chorych, a także u pacjentów bez silnych dolegliwości bólowych.

U niektórych pacjentów może wystąpić podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Po zastosowaniu dużych dawek morfiny odnotowywano sztywność mięśniową.

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

Morfina powoduje uwalnianie histaminy, związane z wielkością zastosowanej dawki, co może prowadzić do wystąpienia pokrzywki, świądu, niedociśnienia tętniczego, zaczerwienienia. Odnotowywano kontaktowe zapalenie skóry oraz ból i podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia preparatu. Rzadko występowały reakcje anafilaktyczne po dożylnym podaniu morfiny.

#### 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, niedociśnienia z niewydolnością serca, obniżenia temperatury ciała, drgawek (szczególnie u niemowląt i dzieci), rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych prowadzącego do niewydolności nerek.

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 potrzeb 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  $\mu$ .

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. rzepekowy 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 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 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% leku 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 oraz wpływu na reprodukcję.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek  
Sodu pirosiarczyn  
Disodu edetynian  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3. Okres ważności

5 lat

### 6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek 1 ml w tekturowym pudełku.

### 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

10 mg/ml - 4049  
20 mg/ml - 4050

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

10 mg/ml:  
08.03.1998 r.  
28.04.2005 r.

20 mg/ml:  
08.03.1998 r.  
06.05.2005 r.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 10

KOPIA

WERSJA 02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2007 -07- 1 0

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Wiosenna 15