

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maracex, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg chlorowodoru morfiny (*Morphini hydrochloridum*), co odpowiada 15,2 mg morfiny.

Jedna ampulka z 1 ml roztworu zawiera 20 mg chlorowodoru morfiny, co odpowiada 15,2 mg morfiny.

Jedna ampulka z 5 ml roztworu zawiera 100 mg chlorowodoru morfiny, co odpowiada 76 mg morfiny.

Jedna ampulka z 10 ml roztworu zawiera 200 mg chlorowodoru morfiny, co odpowiada 152 mg morfiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 2,4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Klarowny, bezbarwny lub żółtawy roztwór wolny od widocznych cząstek.
pH roztworu 3,0 - 5,0 i osmolalność 280 - 310 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Silne stany bólowe, które mogą być odpowiednio łagodzone wyłącznie za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie jest zindywidualizowane, ponieważ czas trwania działania morfiny i intensywność, przyczyna i czas trwania bólu są bardzo różne i dlatego, że morfina jest stosowana w połączeniu z np. bardzo różnymi procedurami chirurgicznymi.

Dorośli

Podanie podskórne lub domięśniowe

Dorośli: 5 - 20 mg, zwykle stosowana dawka wynosi 10 mg, w razie potrzeby powtarzać co 4 godziny.

Osoby w podeszłym wieku: 5 - 10 mg na dawkę.

Podskórna droga podania nie jest odpowiednia dla pacjentów z obrzękiem.

Podanie dożylnie

Dorośli: 2,5 - 15 mg (jeśli to konieczne, rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu), podawać w ciągu 4 do 5 minut.

Podanie nadtwardówkowe

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 2-4 mg, na ogół rozcieńczona w 0,9% roztworze chlorku sodu. Po zakończeniu działania przeciwbólowego, zwykle po 6-24 godzinach, w razie potrzeby można podać nową dawkę 1-2 mg. W przypadku długotrwałego leczenia bólu u chorych na raka konieczne są zwykle większe dawki i ciągły wlew nadtwardówkowy.

Dzienna dawka zwykle nie przekracza 100 mg na dobę u dorosłych, ale w niektórych indywidualnych przypadkach konieczne jest zastosowanie wyższej dawki w celu złagodzenia bólu, szczególnie w późnych stadiach choroby.

Dzieci i młodzież

Podanie podskórne lub domięśniowe: 0,1 - 0,2 mg/kg (maksymalna dawka 15 mg).

Podskórna droga podania nie jest odpowiednia dla pacjentów z obrzękiem.

Podanie dożylnie: 0,05 - 0,1 mg/kg, bardzo powolne podanie (zalecane rozcieńczenie 0,9% roztworem chlorku sodu).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania morfiny, podczas leczenia niemowląt i małych dzieci, ponieważ ze względu na niewielką masę ciała są one bardziej wrażliwe niż normalnie na opioidy (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Metabolity morfiny są wydalane przez nerki. Ponieważ wśród metabolitów aktywny jest 6-glukuronid morfiny, zalecane jest zmniejszenie dawki, jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy stosować dawkę w wysokości 75% normalnej dawki, a w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy stosować dawkę odpowiadającą 50% normalnej dawki. Można stosować standardowe odstępy między dawkami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest zwiększony u pacjentów z niewydolnością wątroby. Morfinę należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, a odstępy między dawkami można wydłużyć w stosunku do zwykle stosowanych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Początkowa dawka u pacjentów w podeszłym wieku powinna być mniejsza od zwykle stosowanej dawki, a kolejne dawkowanie należy ustalić indywidualnie na podstawie odpowiedzi. Ze względu na fakt, iż morfina jest wydalana wolniej u pacjentów w podeszłym wieku, może być również konieczne zmniejszenie całkowitej dawki dziennej, jeśli pacjent stale otrzymuje morfinę.

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

Do stosowania domięśniowego, podskórnego, dożylnego i nadtwardówkowego.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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 równoczesnego picia alkoholu lub przyjmowania leków nasennych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli u pacjenta występuje zaburzone funkcjonowanie płuc (rozedma, serce płucne, hiperkapnia, niedotlenienie, znaczna otyłość), szczególnie ważne jest zwrócenie uwagi na depresyjny wpływ morfiny na oddychanie. Morfina podnosi ciśnienie wewnątrzczaszkowe, dlatego ryzyko znacznego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i hipowentylacji u pacjentów z uszkodzeniami głowy jest większe niż zwykle przy stosowaniu morfiny. Morfina może również maskować odruchy używane do oceny poziomu świadomości. U pacjentów z małymi objętościami krwi należy wziąć pod uwagę ryzyko niedociśnienia. Podczas leczenia astmy lub alergii należy wziąć pod uwagę działanie morfiny uwalniające histaminę.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania inhibitorów MAO (patrz punkt 4.5).

W przypadku bólów porodowych morfiny nie wolno podawać ogólnoustrojowo, ale jedynie lokalnie w przestrzeni nadtwardówkowej lub rdzeniowej (przypis: nie dopuszczono do obrotu takiej drogi podania produktu Maracex).

Morfiny nie należy podawać, gdy pacjent jest w stanie splątania wywołanym przez alkohol lub leki nasenne.

Powtórne podanie może powodować tolerancję i uzależnienie. Należy zachować ostrożność podczas podawania i zmniejszyć dawkę u osób w podeszłym wieku oraz w następujących przypadkach:

- niedociśnienie.
- niedoczynność tarczycy.
- depresja oddechowa.
- przerost prostaty lub zwężenie cewki moczowej.
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
- choroby trzustki lub dróg żółciowych.
- napady padaczkowe lub zwiększona skłonność do drgawek.
- zastosowanie nadtwardówkowe z jednoczesnym istniejącymi wcześniej chorobami układu nerwowego i z jednoczesnym ogólnoustrojowym podawaniem glikokortykosteroidów.

Morfiny nie należy stosować w leczeniu obrzęku płuc wywołanego przez środki chemiczne drażniące drogi oddechowe.

Podczas stosowania opioidów zgłaszano ciężką, zagrażającą życiu lub śmiertelną depresję oddechową, nawet jeśli stosowano ją zgodnie z zaleceniami. Depresja oddechowa, jeśli nie zostanie natychmiast rozpoznana i leczona, może prowadzić do zatrzymania oddychania i śmierci.

Gdy morfina jest podawana dożylnie lub nadtwardówkowo, powinien być dostępny antagonist opioidowy i urządzenia do podawania tlenu i kontroli oddychania.

Gdy produkt leczniczy jest podawany nadtwardówkowo, w pojedynczych dawkach, pacjent powinien znajdować się w otoczeniu, w którym możliwe jest odpowiednie monitorowanie. Monitorowanie powinno być kontynuowane przez określony czas w zależności od stanu pacjenta i przez co najmniej 24 godziny po każdej dawce, ponieważ może wystąpić opóźniona depresja oddechowa.

Gdy morfinę podaje się przez ciągłą, kontrolowaną mikroinfuzję (na przykład cewnik), monitorowanie pacjenta należy kontynuować przez co najmniej 24 godziny po podaniu każdej badanej dawki i przez kilka dni po chirurgicznej implantacji cewnika, stosownie do dodatkowego monitorowania i dostosowania dawkowania.

Antagonista opioidowy i sprzęt reanimacyjny powinny być również natychmiast dostępne, gdy zbiornik urządzenia do mikroinfuzji jest ponownie napełniany morfiną lub w inny sposób jest manipulowany. Powinny być również łatwo dostępne urządzenia, leki i sprzęt niezbędne do

postępowania w przypadku nieumyślnego wstrzyknięcia dożylnego podczas próby wstrzyknięcia nadtwardówkowego.

Pacjenci poddawani długoterminowej terapii bólu, podawanej drogą nadtwardówkową, powinni być monitorowani pod kątem zmniejszenia działania przeciwbólowego, nieoczekiwanego bólu, objawów neurologicznych, aby zminimalizować ryzyko potencjalnie nieodwracalnych powikłań neurologicznych.

Szybkie dożylnie wstrzyknięcie leku może spowodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych wywołanych opiatami. Po szybkim wstrzyknięciu dożylnym wystąpiły: ciężka depresja oddechowa, bezdech, niedociśnienie, obwodowa zapaść krążeniowa, sztywność klatki piersiowej, zatrzymanie akcji serca i reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Ze względu na działanie przeciwbólne morfiny, ciężkie powikłania wewnątrz jamy brzusznej mogą być maskowane np. perforacja jelitowa.

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

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgecja, 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.

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.

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

Jednoczesne stosowanie leku Maracex 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 Maracex 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).

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.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność i rozważyć niższe dawki podczas leczenia noworodków i małych dzieci, ponieważ mogą one być wrażliwe na działanie opioidów, w szczególności na ich depresyjny wpływ na oddychanie.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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.

Alkohol

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 należy odpowiednio zmniejszyć.

Ryfampicyna

Ryfampicyna może zmniejszać skuteczność i 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 zwiększonym stężeniem morfiny w osoczu. Konieczne jest 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

Stężenie morfiny w osoczu może ulec zmniejszeniu z powodu indukcji glukuronidacji po jednoczesnym podaniu rytonawiru stosowanego jako przeciwwretrowirusowy produkt leczniczy lub farmakokinetyczny induktor innych inhibitorów proteazy.

Doustny inhibitor P2Y12

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

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania morfiny u kobiet w ciąży.

Nie stwierdzono, aby morfina powodowała wrodzone wady rozwojowe płodu. Morfina przenika przez łożysko. Z tego powodu morfinę można stosować tylko w okresie ciąży, w przypadku gdy korzyści dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla dziecka. W przypadku bólów porodowych morfinę należy podawać tylko miejscowo do przestrzeni nadtwardówkowej lub rdzeniowej (przypis: nie dopuszczono do obrotu takiej drogi podania produktu Maracex), ponieważ stosowanie ogólnoustrojowe może wydłużać poród i powodować depresję oddechową u noworodka. Podawanie morfiny matce w czasie ciąży może powodować uzależnienie od opioidów u dziecka i prowadzić do rozwoju objawów odstawienia po porodzie. Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawieniowego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe. W przypadku ciężkiej depresji oddechowej należy podać swoistego antagonistę opioidowego.

Karmienie piersią

Morfina przenika do mleka kobiecego, gdzie osiąga wyższe stężenia niż w osoczu matki. Nie zaleca się karmienia piersią, gdy matka jest leczona morfiną, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u dziecka.

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

Morfina wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu odpornościowego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: uzależnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zmęczenie, senność, zawroty głowy.

Niezbyt często: hipowentylacja (poprzez hamowanie ośrodkowego układu nerwowego), euforia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy, zaburzenia snu, niepokój, przejściowe halucynacje, dezorientacja, problemy z równowagą, nieprawidłowe widzenie, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zmiany nastroju, pobudzenie, drżenie, skurcze mięśni, drgawki, sztywność mięśni.

Bardzo rzadko: duże dawki mogą powodować pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, co może objawiać się drgawkami.

Częstość nieznana: allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4), nadmierna potliwość.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, nudności, wymioty.

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: skurcz dróg żółciowych.

Zaburzenia serca
Rzadko: bradykardia, tachykardia, kołatanie serca.

Zaburzenia naczyniowe
Rzadko: niedociśnienie, nadciśnienie, zaczerwienienie.
Bardzo rzadko: zapalenie żył (zgłaszane po podaniu pozajelitowym).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko: hipowentylacja.
Bardzo rzadko: obrzęk płuc.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Bardzo często: zatrzymanie moczu po podaniu nadtwardówkowym.
Często: zatrzymanie moczu po podaniu pozajelitowym.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy
Niezbędnie często: objawy odstawienia u noworodków, których matki otrzymywały morfinę w czasie ciąży, takie jak niepokój, wymioty, zwiększony apetyt, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie lub dreszcze, przekrwienie nosa, drgawki, płacz z wydawaniem wysokich dźwięków.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: świąd, pokrzywka, wysypka, rumień i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu dożylnym.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadko: zgłoszono kilka przypadków mioklonii zależnych od dawki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbędnie często: uzależnienie psychiczne i fizyczne.
Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna.
Częstość nieznana: 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”.

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

Przeważającym objawem przedawkowania morfiny jest hipowentylacja; zmniejszenie częstości oddechowej lub objętości oddechowej lub obu tych parametrów, pacjent staje się siniczny, a górne drogi oddechowe zostają zablokowane w wyniku zwiotczenia krtani i mięśni języka. Oddychanie staje się nieregularne, co ostatecznie prowadzi do bezdechu. Poziom świadomości maleje; pacjent jest senny lub nieprzytomny. Źrenice kurczą się, chociaż mogą się rozszerzać w związku z asfiksją. Napięcie mięśni prążkowanych jest mniejsze niż normalnie, a skóra jest zimna i lepka. Pacjent może mieć bradykardię i niedociśnienie. Może wystąpić zachyłkowe zapalenie płuc. Znaczne przedawkowanie może doprowadzić do zapaści krążeniowej i zatrzymania akcji serca. Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci.

Leczenie przedawkowania powinno być skoncentrowane głównie na doprowadzeniu oddychania do stanu wystarczającego. W razie potrzeby oddychanie powinno być wspomagane wentylacją mechaniczną. Objawy przedawkowania morfiny można odwrócić za pomocą naloksonu. W takim przypadku należy wziąć pod uwagę krótki czas działania naloksonu - 1-3 godzin. Stan pacjenta przedawkowania musi być monitorowany przez długi czas, a nalokson należy podawać w razie potrzeby w kilku dawkach lub w ciągłym wlewie. Podczas leczenia przedawkowania należy również wziąć pod uwagę fakt, że nalokson powoduje ostre objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Morfina jest agonistą opioidowym, który wpływa głównie na receptory μ -opiodowe. Jego działanie jest podobne do działania innych agonistów opioidowych, które wpływają na receptory μ -opiodowe.

Morfina łagodzi ból, wpływając zarówno na percepcję bólu (nocycepcję), jak i subiektywne doświadczenie związane z bólem. Przy podawaniu ogólnoustrojowym lek wpływa na wiele narządów, a także na obwodowy układ nerwowy, rdzeń kręgowy i obszar nadrženiowy. Przy podawaniu nadtwardówkowym morfina bezpośrednio wpływa na receptory opioidowe rdzenia kręgowego i selektywnie blokuje przenoszenie nocycyptywnych impulsów nerwowych.

Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się szybko (w ciągu około 5 minut) po podaniu dożylnym i 30-60 minut po wstrzyknięciu domięśniowym. Działanie przeciwbólowe jednej dawki trwa 3-4 godziny. Działanie przeciwbólowe po podaniu nadtwardówkowym można zaobserwować po około 10 minutach, a maksymalny efekt osiąga się 45-60 minut po wstrzyknięciu. Gdy 4 mg chlorowodoru morfiny podaje się zawątroponowo w łagodzeniu bólu pooperacyjnego, czas działania przeciwbólowego wynosi 10-12 godzin. Efekt i czas trwania analgezji różnią się w zależności od zabiegu chirurgicznego. W leczeniu bólu nowotworowego działanie przeciwbólowe dawki 4 mg może być zmniejszone i krótsze.

Morfina powoduje euforię i sedację. Długotrwałe podawanie dużych dawek prowadzi do rozwoju tolerancji i uzależnienia.

Nudności i wymioty wywołane przez morfinę są wynikiem stymulacji pola najdalszego (łac. *area postrema*) w rdzeniu przedłużonym i częściowo również z powodu wpływu na układ przedsionkowy. Nudności często pojawiają się, gdy pacjent się porusza.

Ze względu na działanie morfiny zmniejsza się wrażliwość układu oddechowego na ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla, zmniejsza się częstość oddechów lub objętość oddechowa lub oba te parametry, a także zmniejsza się oporność na hiperkapnię i hipoksemię. Morfina zmniejsza odruch kaszlowy.

Morfina wykazuje wielokierunkowe działanie na czynność autonomicznego układu nerwowego i narządów wewnętrznych. Morfina może powodować uwalnianie histaminy. Mioza jest spowodowana wzrostem aktywności nerwów przywspółczulnych, które unerwiają źrenicę. Ruchliwość i ilość wydzielin w żołądku są zmniejszone, opróżnianie żołądka jest przedłużone i zwiększa się ryzyko refluksu przełykowego. Zwiększa się tonus w części antralnej żołądka i pierwszej części dwunastnicy. Zmniejsza się wydzielanie żółciowe, trzustkowe i jelitowe. Tonus jelit jest zwiększony, ruchliwość jelit jest zmniejszona, absorpcja wody przez jelita jest zwiększona. Morfina może powodować skurcz dróg żółciowych. Morfina blokuje odruch oddawania moczu, a także ma działanie antydiuretyczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka morfiny nie wykazuje zależności od dawki.

Dystrybucja

Po podaniu domięśniowym stężenie w osoczu wzrasta do maksimum w ciągu 10-20 minut. Dystrybucja do tkanek obwodowych jest szybka. Morfina jest najmniej rozpuszczalna w tłuszczach spośród opioidów i dość wolno przechodzi przez barierę krew-mózg. Gdy stężenie jest na poziomie terapeutycznym, około jedna trzecia morfiny jest związana z białkami.

Wchłanianie

Po podaniu nadtwardówkowym morfina przechodzi również rostralnie do krążenia ogólnoustrojowego, dlatego też znaczące działania niepożądane, w szczególności hipowentylacja, mogą objawiać się kilka godzin po podaniu.

Metabolizm

Morfina jest metabolizowana głównie poprzez glukuronidację. Jej najważniejszymi metabolitami są analgetycznie nieaktywny morfino-3-glukuronid i farmakologicznie aktywny morfino-6-glukuronid, który jest silniejszy niż morfina. Glukuronidacja następuje pozawątrobowo. Morfina i jej glukuronidy występują w krążeniu jelitowowątrobowym, a małe ilości morfiny można znaleźć w moczu i stolcu kilka dni po podaniu.

Eliminacja

Wydalenie, głównie z 3-glukuronidu, odbywa się poprzez filtrację kłębuszkową. Jedynie niewielka ilość morfiny jest eliminowana w niezmienionej postaci. Eliminacja zarówno 3-glukuronidu jak i 6-glukuronidu wydłuża się w związku z zaburzeniami czynności nerek, a metabolity mogą się kumulować po wielokrotnym podawaniu.

Szczególne populacje

Dla młodych dorosłych okres półtrwania morfiny w osoczu wynosi 2-3 godziny i nieco więcej dla 6-glukuronidu morfiny. U niemowląt glukuronidacja jest początkowo wolniejsza; jednak w wieku sześciu miesięcy eliminacja jest taka sama jak u dorosłych.

U osób w podeszłym wieku objętość dystrybucji jest mniejsza niż u młodych dorosłych, dlatego zaleca się stosowanie mniejszych dawek. Po podaniu nadtwardówkowym okres półtrwania morfiny w osoczu i w płynie rdzeniowym wynosi 2-4 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby wpływają na eliminację morfiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na żadne szczególne zagrożenia dla człowieka. Dane te pochodzą z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii i toksyczności po podaniu wielokrotnym. Przeprowadzono badania rakotwórczości. Obserwowano skutki w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję.

Szkodliwe działanie na rozrodczość: podczas podawania w pełnym okresie ciąży morfina może powodować malformacje OUN, zmiany w układach neuroprzebieżników, opóźnienie wzrostu, atrofię jąder i uzależnienie. Ponadto morfina wpływa na zachowania seksualne samców i płodność u kilku gatunków zwierząt. U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny stężony (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.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu:

Po otwarciu produkt należy natychmiast zużyć.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania przez 28 godzin w temperaturze 25°C i 2°C do 8°C z 0,9% roztworem chlorku sodu w pojemniku z polietylenu (PE).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, które zwykle powinny wynosić nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I, zawierające 1 ml, 5 ml lub 10 ml roztworu do wstrzykiwań/infuzji, w osłonce z PVC, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

10 lub 50 ampulek po 1 ml

5 lub 10 ampulek po 5 ml lub 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Maracex, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest zgodny z 0,9% roztworem chlorku sodu w pojemniku z polietylenu (PE).

Nie należy używać produktu zawierającego widoczne cząstki.

Maracex, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji nie powinien być mieszany z innymi lekami.

Wyłącznie do jednorazowego użytku, po użyciu należy wyrzucić pozostałą zawartość.

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 71E

1057 Rīga

Łotwa

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24750

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.2018

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2022