Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

MST Continus, 10 mg: każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus zawiera 10 mg morfiny siarczanu (*morphini sulfas)* co odpowiada 7,5 mg morfiny.

MST Continus, 30 mg: każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus zawiera 30 mg morfiny siarczanu (*morphini sulfas)* co odpowiada 22,5 mg morfiny.

MST Continus, 60 mg: każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus zawiera 60 mg morfiny siarczanu (*morphini sulfas)* co odpowiada 45 mg morfiny.

MST Continus, 100 mg: każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus zawiera 100 mg morfiny siarczanu (m*orphini sulfas)* co odpowiada 75 mg morfiny.

MST Continus, 200 mg: każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus zawiera 200 mg morfiny siarczanu (m*orphini sulfas)* co odpowiada 150 mg morfiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus 10 mg zawiera 90 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus 30 mg zawiera 70 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu MST Continus 60 mg zawiera 40 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu.

10 mg: Tabletki w kolorze złocistobrązowym, obustronnie wypukłe, powlekane, z napisem „10 mg” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

30 mg: Tabletki w kolorze fioletowym, obustronnie wypukłe, powlekane, z napisem „30 mg” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

60 mg: Tabletki w kolorze pomarańczowym, obustronnie wypukłe, powlekane, z napisem „60 mg” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

100 mg: Tabletki w kolorze szarym, obustronnie wypukłe, powlekane, z napisem „100 mg” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

200 mg: Tabletki w kolorze turkusowym, obustronnie wypukłe, powlekane, z napisem „200 mg” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu. Produkt leczniczy może być stosowany w zwalczaniu silnych bólów pooperacyjnych od drugiego dnia po operacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy MST Continus należy stosować co 12 godzin.
Prawidłowo ustalone indywidualne dawkowanie dla pacjenta to takie, które kontroluje ból przez pełne 12 godzin bez lub przy występowaniu działań niepożądanych w tolerowanym przez pacjenta stopniu.

Przy ustalaniu dawki należy wziąć pod uwagę dane zebrane w wywiadzie z pacjentem i wymagania w zakresie leczenia przeciwbólowego, natężenie bólu, masę ciała, wiek pacjenta, płeć (wyższe stężenia leku w osoczu obserwuje się u kobiet), a także reakcje na uprzednio stosowanie leki przeciwbólowe) tak, aby doprowadzić do ustąpienia bólu i utrzymania działania przeciwbólowego do następnej dawki (za 12 godzin).
W przypadku nawrotu, lub nasilenia bólu między dawkami, należy zwiększyć dawkę, a nie skracać odstępy między kolejnymi dawkami.

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

Dorośli
Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki, która powinna być zwiększana w trakcie leczenia. Jako dawkę początkową stosuje się:
a) u pacjentów z niską masą ciała (<70 kg) 10 mg morfiny siczanu (1 tabletka 10 mg) co 12 godzin,
b) u pozostałych pacjentów 30 mg morfiny siarczanu (1 tabletka 30 mg) co 12 godzin.
Nasilenie bólu wymaga zwiększenia kolejnych dawek 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 z postaci szybko uwalnianej na produkt leczniczy MST Continus dotychczasowa dawka dobowa powinna być zachowana, ale podawana w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin.

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

W leczeniu bólu pooperacyjnego, produkt leczniczy można zastosować po powrocie prawidłowej czynności jelit, jednak nie wcześniej niż dobę (24h) po operacji. U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 70 kg stosuje się 1 tabletkę 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 leczniczy 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 w wieku 12 lat i powyżej
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.
W leczeniu bólu pooperacyjnego, w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MST Continus, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (patrz punkt 4.4).

U młodzieży, ze względu na wysoką zawartość morfiny nie zaleca się stosowania produktu lecznmiczego MST Continus tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawkach 100 mg i 200 mg.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku życia do 12 lat
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MST Continus w tej grupie pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów
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.

Sposób podawania
Droga podania: doustnie.

Produkt leczniczy MST Continus stosuje się doustnie w stałych odstępach 12-godzinnych.
Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Nie wolno dzielić, gryźć i kruszyć tabletek. Może to doprowadzić do natychmiastowego uwolnienia morfiny i przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki (patrz punkt 4.9).
Przyjmowanie tabletek jest niezależne od posiłków, produkt może być przyjmowany zarówno podczas posiłków, jak i między posiłkami.

Cele leczenia i przerwanie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem MST Continus należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta produktem leczniczym MST Continus, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu objawów odstawiennych. Jeśli nie udaje się odpowiednio kontrolować nasilenia bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, rozwoju tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Produktu leczniczy MST Continus nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP),
- ciężka astma oskrzelowa,
- ciężka depresja oddechowa z hipoksją (niedotlenieniem) i (lub) hiperkapnią (spowolnienie lub zahamowanie czynności oddechowej),
- padaczka lub zwiększona skłonność do drgawek (morfina obniża próg drgawkowy),
- porażenna niedrożność jelit (*paralytic ileus*),
- urazy głowy,
- zastój wydzielania śluzu w drogach oddechowych,
- zespół „ostrego brzucha”,
- opóźnione opróżnianie żołądka,
- ostra choroba wątroby,
- podawanie przed zabiegiem chirurgicznym lub w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji (patrz punkt 4.2),
- jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub w ciągu dwóch tygodni od ich zakończenia (patrz punkt 4.5 i 4.4),
- alkoholizm, majaczenie alkoholowe (*delirium tremens),*
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6),
- dzieci poniżej 1 roku życia (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego MST Continus:
- dzieciom w wieku powyżej 1 roku życia do 12 lat,
- dzieciom i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Należy zachować szczególną ostrożność (np. monitorowanie) i w razie konieczności zmniejszyć dawkę produktu leczniczego MST Continus w poniższych przypadkach:
- ciężkie zaburzenia czynności ośrodka układu oddechowego w tym czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń,
- depresja oddechowa (patrz poniżej i punkt 4.5),
- ciężka postać serca płucnego (*cor pulmonale)*,
- bezdech senny (patrz poniżej),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz poniżej),
- jednoczesne stosowanie leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz poniżej i punkt 4.5),
- tolerancja, uzależnienie fizyczne i zespół odstawienny (patrz poniżej),
- zaburzenia związane z stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie, patrz poniżej),
- uzależnienie psychiczne od leków, profil nadużywania oraz historia nadużywania substancji psychoaktywnych i (lub) alkoholu w wywiadzie (patrz poniżej),
- uraz głowy, zmiany śródczaszkowe lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, występowanie zaburzeń świadomości o nieznanym pochodzeniu,
- niedociśnienia tętniczego z hipowolemią,
- niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia dróg żółciowych (patrz poniżej),
- zapalenie trzustki,
- choroby zapalne jelit lub występowanie niedrożności mechanicznej jelit,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek,

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz poniżej),
- zaparcia (patrz poniżej i punkt 4.5 i 4.8),
- niewydolność serca,
- przerost gruczołu krokowego z zaleganiem moczu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu),
- zwężenie cewki moczowej, utrudniony przepływ moczu lub kolka moczowa,
- podejrzenie porażennej niedrożności jelit (konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego MST Continus),
- niewydolność kory nadnerczy,
- guz nadnerczy (*pheochromocytoma*),
- pacjenci w podeszłym wieku.

Młodzież 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 (patrz punkt 4.2).

Depresja oddechowa
Najpoważniejszym ryzykiem związanym z przedawkowaniem opioidów jest zahamowanie czynności oddechowej.

Zaburzenia oddychania podczas snu
Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, takie jak centralny bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu CSA, ang. *Central Sleep Apnoea*) oraz hipoksemię (niski poziom tlenu we krwi). Objawy mogą obejmować przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne przebudzenia z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy te objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CSA w stopniu zależnym od dawki. Opioidy mogą również powodować pogorszenie istniejącego wcześniej bezdechu sennego (patrz punkt 4.8).
U pacjentów, u których występuje CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki dobowej opioidu.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*)
W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji występowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.
Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć alternatywne metody leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych
Morfina może powodować zaburzenia czynności wątroby i skurcz zwieracza Oddiego, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i ryzyka objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki. Dlatego pacjenci ze schorzeniami dróg żółciowych powinni być monitorowani pod kątem nasilenia objawów podczas podawania morfiny.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:
Należy zachować ostrożność stosując morfinę jednocześnie z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie morfiny i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu. 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 morfiny w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę morfiny, a czas leczenia produktem MST Continus powinien być możliwie jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

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).

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak produkt leczniczy MST Continus, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.
Tolerancja na lek powoduje konieczność zastosowania stopniowo coraz większych dawek morfiny w celu utrzymania kontroli nad bólem.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego MST Continus może prowadzić do wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego MST Continus może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu), u osób używających obecnie wyrobów tytoniowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z ciężką depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym MST Continus należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Pacjentowi należy doradzić, aby zgłosił się do lekarza prowadzącego, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z aktywnym poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnianie zapasu leku). Postępowanie to obejmuje przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Można oczekiwać, że pozajelitowe nadużywanie form dawkowania niezatwierdzonych do pozajelitowego podawania leków spowoduje poważne działania niepożądane, które mogą mieć skutki śmiertelne.

U pacjentów z padaczką lub zwiększoną skłonnością do drgawek w wywiadzie morfina obniża próg drgawkowy.

Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. *Acute Chest Syndrome*) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD, ang. *Sickle Cell Disease)*
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.

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

Podawanie produktu leczniczego MST Continus w okresie okołooperacyjnym ani w ciągu 24 godzin po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego jest przeciwskazane (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Morfina 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.

Podawanie produktu leczniczego MST Continus w przypadku podejrzenia możliwości wystąpienia niedrożności porażennej jelit jest przeciwskazane lub należy przerwać stosowanie produktu w przypadku wystąpienia tego porażenia.

Morfina powoduje zaparcia. Z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparć (patrz punkt 4.5 i 4.8).

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

U pacjentów może wystąpić zjawisko hiperalgezji (przeczulica), która nie ustępuje po zwiększeniu dawki morfiny, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

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.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAOIs ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors)*
Stosowanie morfiny u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory MAO lub w okresie 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO jest przeciwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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
Opioidy mogą wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i osi podwzgórze-przysadka-gonady. Objawy obejmują m.in. zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych takich jak zmniejszenie popędu płciowego, impotencja lub brak miesiączki.

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy kliniczne obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki, które mogą być wynikiem tych zmian hormonalnych.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego MST Continus w okresie ciąży i w trakcie porodu. U kobiet karmiących piersią stosowanie produktu leczniczego MST Continus jest przeciwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu leczniczego MST Continus może nasilać działania niepożądane produktu leczniczego MST Continus; należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego MST Continus.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Produkt leczniczy MST Continus o mocy 10 mg, 30 mg i 60 mg zawierają laktozę bezwodną (patrz punkt 2). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane
Jednoczesne stosowanie **inhibitorów monoaminooksydazy** (np. moklobemidu) lub stosowanie w ciągu dwóch tygodni od ich odstawienia jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Mogą wystąpić zagrażające życiu działania na ośrodkowy układ nerwowy, funkcje oddechowe i sercowo naczyniowe.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) są znane z tego, że wchodzą w interakcje z niektórymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, powodując pobudzenie lub depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z towarzyszącym przełomem nadciśnieniowym lub niedociśnieniowym. Zespół serotoninowy był zgłaszany u pacjentów leczonych jednocześnie petydyną i MAOI, dlatego nie można go wykluczyć również w przypadku jednoczesnego stosowania morfiny i MAOI. Jednoczesne stosowanie MAOI lub w ciągu dwóch tygodni od ich zakończenia jest przeciwskazane (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia niezalecane
Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub produkty lecznicze pokrewne
Jednoczesne stosowanie opioidów i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub pokrewne produkty lecznicze, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania należy ograniczyć (patrz punkt 4.4).

Morfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym między innymi inne opioidowe leki przeciwlękowe, środki uspokajające lub nasenne (w tym benzodiazepiny), leki przeciwpadaczkowych (w tym gabapentynoidy, takie jak pregabalina lub gabapentyna), środki znieczulające ogólne (w tym barbiturany), leków przeciwpsychotyczne (w tym fenotiazyny), leków przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitryptylina, paroksetyna, fluoksetyna, citalopram), leków przeciwwymiotne o działaniu ośrodkowym oraz alkohol. Interakcje prowadzące do depresję oddechowej, hipotensji, głębokiej sedacji lub śpiączki mogą wystąpić podczas stosowania tych produktów leczniczych w połączeniu ze standardowymi dawkami morfiny.

Należy poinformować pacjentów, że jednoczesne stosowanie dodatkowych opioidów lub innych substancji lub leków o działaniu ośrodkowo hamującym, np. benzodiazepin lub leków nasennych, może spowodować nasilenie depresji oddechowej i doprowadzić do śmiertelnego zatrzymania oddechu.

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

Produkty lecznicze o **działaniu przeciwcholinergicznym** (np. leki psychotropowe, przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki stosowane w chorobie Parkinsona) mogą nasilać

działanie niepożądane opioidów o charakterze antycholinergicznym, takie jak zaparcia, suchość w jamie ustnej czy zatrzymanie moczu.

Skojarzenia wymagające szczególnych środków ostrożności
W przypadku stosowania leku z następującymi substancjami należy odpowiednio monitorować pacjentów, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki:
- Leki zwiotczające mięśnie,
- Leki przeciwhistaminowe (np. meklozyna),
- Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym.

Nie należy podawać mieszanych agonistów/antagonistów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny) pacjentom leczonym pełnymi agonistami opioidowymi.
Stężenie morfiny w osoczu może być zmniejszone przez ryfampicynę (patrz punkt 4.4).

Chociaż nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące jednoczesnego stosowania rytonawiru i morfiny, rytonawir indukuje enzymy wątrobowe odpowiedzialne za glukuronidację morfiny i dlatego może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli leczeni morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwpłytkową inhibitorem P2Y12. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego i nie może wystąpić również w przypadku innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitorów P2Y12 u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę z inhibitorem P2Y12 (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie zahamowanie P2Y12 jest uważane za niezbędne, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y12.

Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny i dlatego może nasilać jej działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych pozwalających na ocenę ryzyka teratogennego u ludzi (patrz również punkt 4.4 i 5.3).

Ciąża
Ponieważ badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na potomstwo w okresie trwania ciąży, stosowanie w okresie ciąży nie jest zalecane.
Noworodki, których matki przyjmowały opioidowe leki przeciwbólowe w czasie ciąży należy monitorować pod kątem objawów odstawienia lub objawów noworodkowego zespołu odstawiennego (zespołu abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

Poród
Morfina może wydłużać lub skracać czas trwania porodu. Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe środki przeciwbólowe podczas porodu (m.in. morfinę) należy monitorować w kierunku objawów depresji ośrodka oddechowego lub zespołu odstawienia i, jeśli to konieczne, należy zastosować właściwy produkt będący antagonistą opioidowym. Ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u noworodka, nie zaleca się stosowania leku podczas porodu.

Karmienie piersią
Morfina przenika do mleka, gdzie osiąga stężenia wyższe niż w osoczu krwi matki. Ponieważ u niemowląt mogą wystąpić stężenia istotne klinicznie, karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego jest przeciwwskazane (patrz 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3). 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 obsługiwania maszyn

Morfina ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn przez pacjentów stosujących morfinę, ponieważ morfina obniża sprawność psychomotoryczną.
U niektórych pacjentów z ustabilizowanym bólem decyzję o możliwości prowadzenia pojazdów należy podjąć w porozumieniu z lekarzem.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa
Morfina powoduje depresję oddechową i sedację zależną od dawki, obejmującą od łagodnej senności do senności głębokiej.

Przy standardowych dawkach najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi morfiny są nudności, wymioty, zaparcia oraz senność. Zaparcia należy leczyć profilaktycznie środkiem przeczyszczającym. W celu przeciwdziałania nudnościom i wymiotom można stosować leki przeciwwymiotne. Przy długotrwałym leczeniu nudności i wymioty występują rzadko.

Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA wymienione zgodnie z częstością występowania oraz zmniejszającym się nasileniem: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥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 immunologicznego
Niezbyt często: nadwrażliwość
Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia endokrynologiczne
Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw wiodący: hiponatremia)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: zmniejszony apetyt aż do utraty apetytu

Zaburzenia psychiczne
Morfina może powodować różnorodne, psychiczne działania niepożądane, których ciężkość i charakter zmienia się w indywidualnych przypadkach (w zależności od osobowości pacjenta i czasu trwania leczenia).
Bardzo często: zmienność nastroju, głównie euforia, ale też obniżenie nastroju
Często: zmiany poziomu aktywności (zazwyczaj obniżenie, ale też podwyższony poziom aktywności) lub stany pobudzenia, bezsenność, zmiany funkcji poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, zaburzenia percepcji i (lub) halucynacje, stan splątania)
Bardzo rzadko: uzależnienie od leku (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana: 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, nadmierna potliwość , mimowolne skurcze mięśni, senność
Niezbyt często: napady drgawkowe, wzmożone napięcie, parestezje, omdlenie
Bardzo rzadko: drżenie,
Częstość nieznana: allodynia (patrz punkt 4.4), przeczulica bólowa (hiperalgezja), patrz punkt 4.4

Zaburzenia oka
Niezbyt często: osłabienie widzenia
Bardzo rzadko: niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs
Częstość nieznana: zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca
Niezbyt często: tachykardia, bradykardia
Mogą wystąpić: kołatanie serca, zmniejszenie częstości tętna i niewydolność serca

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: obrzęk płuc pochodzenia niesercowego (również w wyniku titracji dawki bez zalecenia lekarza), depresja oddechowa, skurcz mięśni oskrzeli
Bardzo rzadko: duszność
Częstość nieznana: zmniejszony odruch kaszlu, centralny bezdech senny

Zaburzenia żołądka i jelit
Mogą wystąpić nudności i suchość w ustach zależnie od dawki.
Bardzo często: nudności, zaparcia (podczas długotrwałego leczenia)
Często: wymioty (szczególnie na początku leczenia), bóle brzucha, jadłowstręt (anoreksja), suchość w jamie ustnej
Niezbyt często: niedrożność jelit, zaburzenia smaku, niestrawność
Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych lub zapalenie trzustki
Bardzo rzadko: zmiany w uzębieniu, jednak dokładny związek z leczeniem morfiną nie został ustalony

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana: kolka żółciowa, skurcz zwieracza Oddiego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: nadmierne pocenie się, wysypka
Niezbyt często: pokrzywka
Bardzo rzadko: inne wysypki, takie jak osutka
Częstość nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadko: skurcze mięśni, sztywność mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często: zaburzenia w oddawaniu moczu
Niezbyt często: zatrzymanie moczu
Rzadko: kolka nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Częstość 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)
Częstość nieznana: tolerancja na lek, zespół odstawienny (abstynencyjny), noworodkowy zespół odstawienia leku

Skutki zażywania morfiny mogą być przyczyną jej nadużywania i rozwoju uzależnienia w wyniku regularnego, niewłaściwego stosowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)
Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego MST Continus może prowadzić do uzależnienia od leku lub tolerancji, nawet w przypadku stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).
Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i (lub) psychicznego lub tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestaje 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 i mięśni, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności, objawy grypopodobne, tachykardię i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. W przypadku uzależnienia od leku często występuje „głód narkotykowy”..

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, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.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, zwiotczenia 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. Przedawkowanie może objawiać się płytkim oddechem, sennością pogłębiającą się nawet do śpiączki,

zachłystowym zapaleniem płuc, zwężonymi źrenicami, zwiotczeniem mięśni, bradykardią, niedociśnieniem, a nawet zgonu.
Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do zgonu.

W przypadku przedawkowania morfiny obserwowano toksyczną leukoencefalopatię.

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 minuty lub podania w infuzji dożylnej 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 infuzji 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

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy:
Morfina jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, wybiórczym agonistą receptorów opioidowych (silny agonista receptorów *mi,* słabszy receptorów *kappa i delta*).

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 nasilona 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 leczniczego 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 wielkości 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, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu: pozwolenie nr 4762
MST Continus, 30 mg, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu: pozwolenie nr 4763
MST Continus, 60 mg, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu: pozwolenie nr 4764
MST Continus, 100 mg, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu: pozwolenie nr 4765
MST Continus, 200 mg, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu: 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.