

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MORFINĂ ZENTIVA 20 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție injectabilă conține clorhidrat de morfină anhidru 20,00 mg corespunzător la clorhidrat de morfină trihidrat 23,3530 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul durerilor acute:
  - dureri post-operatorii;
  - edem pulmonar acut;
  - infarct miocardic (cu prudență): indicație relativă (efectele hemodinamice sunt favorabile, dar efectele hipotensoare pot fi nocive);
  - fracturi costale, pneumotorax sub tensiune, infarct pulmonar, anevrism de aortă: cazuri în care acțiunea analgezică și cea antitusivă sunt necesare;
- Tratamentul durerilor cronice (în special cele neoplazice).

Se utilizează în special la adult și excepțional la copii (3 - 15 ani), în cazuri de extremă necesitate.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Relația doză – eficacitate – toleranță este foarte variabilă de la un pacient la altul. Este foarte important să se evalueze frecvent eficacitatea și toleranța și să se ajusteze progresiv doza, în funcție de nevoile pacientului. Pentru a putea controla reacțiile adverse nu trebuie administrată doza maximă.

*Tratamentul durerilor acute:*

- adulți: doza recomandată este de 5 – 10 mg morfină (0,25 – 0,5 ml soluție injectabilă) administrată subcutanat, la 4 – 6 ore.

- copii: doza recomandată este de 0,1 – 0,2 mg morfină/Kg la fiecare 4 ore, fără a depăși 15 mg morfină (0,75 ml soluție injectabilă) pe doză.

#### *Tratamentul durerilor cronice:*

Raportat la greutate, dozele administrate la adulți și copii sunt echivalente. La pacienții care nu necesită tratament prealabil cu morfină pe cale orală, doza inițială recomandată este de 0,5 mg morfină/kg și zi (doza uzuală la adult este de 30 mg morfină pe zi, administrată fracționat la 4 – 6 ore). La pacienții care necesită tratament prealabil cu morfină pe cale orală, doza inițială zilnică pentru soluția injectabilă trebuie să fie jumătate din doza administrată pe cale orală.

#### *Ajustarea dozelor:*

- frecvența evaluării (gradul ameliorării durerii, prezența reacțiilor adverse): nu trebuie insistat pe o doză care s-a dovedit ineficace. Pacientul trebuie deci urmărit îndeaproape, în special la începutul tratamentului, până când durerile nu mai sunt controlate.
- creșterea dozei: dacă durerile nu mai sunt controlate, doza zilnică de morfină trebuie crescută cu aproximativ 30 – 50%. În timpul ajustării dozei, pentru a putea controla reacțiile adverse, nu trebuie atinsă doza maximă.

#### Obiectivele și întreruperea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu MORFINĂ ZENTIVA, trebuie convenite împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, ar trebui să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. Când pacientul nu mai necesită terapia cu MORFINĂ ZENTIVA, se poate recomanda micșorarea treptată a dozei pentru a se preveni simptomele de sevraj. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4).

#### Durata tratamentului

MORFINĂ ZENTIVA nu trebuie utilizat mai mult decât este necesar.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la morfină, la derivați morfینici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Astm bronșic, stază bronșică cu bronhoree (prin efect antitusiv și prin inhibarea motilității ciliare se îngreunează eliminarea expectorației).

Insuficiență respiratorie decompensată (în absența respirației asistate).

Insuficiență hepatocelulară severă (cu encefalopatie).

Abdomen acut, pancreatită, ileus paralytic.

Rectocolită ulcerohemoragică (poate determina dilatația toxică a colonului).

Subocluzie și ocluzie intestinală.

Traumatism cranian acut cu hipertensiune intracraniană în absența respirației asistate.

Epilepsie necontrolată terapeutic.

Tratament concomitent cu buprenorfină, nalbufină și pentazocină.

Hipotensiune arterială prin hipovolemie, leziuni spinale sau șoc endotoxinic.

Insuficiență renală.

Hipertrofie de prostată.

Copii cu vârsta sub 3 ani.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Morfina trebuie utilizată cu prudență în următoarele situații:

- infarct miocardic acut (efectele hemodinamice sunt favorabile, dar efectele hipotensive pot fi dăunătoare).

- sindrom toracic acut la pacienții cu siclemie: din cauza unei posibile asocieri între sindromul toracic acut și utilizarea morfinei la pacienții tratați cu morfină în timpul unei crize vaso-ocluzive, se justifică monitorizarea atentă pentru depistarea simptomelor sindromului toracic acut.
- hipovolemie: morfina poate determina colaps circulator. Se recomandă corectarea hipovolemiei înainte de tratamentul cu morfină.
- insuficiență renală: eliminarea pe cale renală a morfinei, sub forma unui metabolit activ, impune inițierea tratamentului cu o doză mică, ajustată în timpul tratamentului. Dozele și frecvența de administrare depind de starea clinică a pacientului.
- insuficiență suprarenală: analgezicele opioide pot cauza insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include de exemplu greață, vărsături, lipsa poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, amețeală sau tensiune arterială scăzută.
- tratament etiologic: deoarece etiologia durerilor este tratată concomitent, dozele de morfină trebuie ajustate în funcție de rezultatele tratamentului aplicat.
- insuficiență respiratorie: frecvența respiratorie trebuie monitorizată frecvent. Instalarea somnolenței constituie un semnal de alarmă (decompensare respiratorie). Dacă se asociază și alte antialgice cu acțiune centrală, crește riscul de apariție bruscă a unei insuficiențe respiratorii.
- insuficiență hepatică: se recomandă prudență la administrarea de morfină și supraveghere clinică.
- scăderea nivelurilor de hormoni sexuali și creșterea nivelurilor de prolactină: utilizarea de lungă durată a analgezicelor opioide poate fi asociată cu scăderea nivelurilor de hormoni sexuali și creșterea nivelurilor de prolactină. Simptomele includ scăderea libidoului, impotență sau amenoree.
- pacienți vârstnici: sensibilitatea lor particulară la efectele antialgice, dar și la reacțiile adverse de tip central (confuzie) sau de natură digestivă, la care se adaugă, frecvent, alterări ale funcției renale, patologie uretro-prostatică (risc de retenție urinară), administrarea concomitentă de antidepresive, impune prudență sporită și scăderea dozelor (în special scăderea dozei inițiale la jumătate).
- copii: în general, copiii tolerează rău morfina. Morfina poate determina la unii copii reacții idiosincrazice la doze mici, cu paralizia centrilor respiratori.
- constipație: aceasta trebuie investigată și diferențiată de un sindrom ocluziv, înainte și în timpul tratamentului cu morfină.
- hipertensiune intracraniană: utilizarea morfinei în afecțiuni dureroase cronice trebuie făcută cu prudență.

Hiperalgezia care nu răspunde la o creștere suplimentară a dozei de morfină poate apărea în special la doze mari. Poate fi necesară reducerea dozei de morfină sau schimbarea opioidului.

Riscul asociat cu utilizarea concomitentă cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite:

Utilizarea concomitentă a MORFINĂ ZENTIVA cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, poate cauza sedare, detresă respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de prescriere concomitentă a MORFINĂ ZENTIVA cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de detresă respiratorie și de sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență ca pacienții să fie informați și îngrijitorii acestora să cunoască aceste simptome (vezi pct. 4.5).

### Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn de tip central (CSA) și hipoxemie legată de somn. Consumul de opioide crește riscul de CSA independent de doză. La pacienții care se confruntă cu CSA, luați în considerare reducerea dozei totale de opioide.

### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), care poate pune în pericol viața sau poate fi fatală, a fost raportată în asociere cu tratamentul cu morfină. Majoritatea acestor reacții au apărut în primele 10 zile de tratament. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele PEGA și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu astfel de simptome. În cazul în care apar semne și simptome care sugerează aceste reacții cutanate, ar trebui să se renunțe la morfină și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

### Tulburări hepatobiliare

Morfina poate cauza disfuncția și spasmul sfincterului Oddi, crescând astfel presiunea intrabiliară și riscul de simptome ale afecțiunilor tractului biliar și de pancreatită.

### Tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

Toleranța și dependența fizică și/sau psihologică se pot dezvolta după administrarea repetată de opioide, precum MORFINĂ ZENTIVA.

Utilizarea repetată a MORFINĂ ZENTIVA poate duce la apariția tulburării asociate consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită deliberată a MORFINĂ ZENTIVA poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu MORFINĂ ZENTIVA și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat și cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor avea nevoie de monitorizare pentru a observa semne ale comportamentului specific dependenților de anumite substanțe (de exemplu, dacă solicită prea devreme rezerve noi). Aceasta include evaluarea medicamentelor opioide și a medicamentelor psihoactive administrate concomitent (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependență.

În contextul tratamentului durerilor, creșterea dozelor chiar și a celor deja crescute, nu relevă cel mai adesea un proces de dependență.

Starea pacientului trebuie reevaluată frecvent pentru a depista precoce un eventual comportament de dependență. Aceasta arată cel mai adesea o reală nevoie de analgezie, care nu trebuie confundată cu comportamentul de dependență.

Morfina este un stupefiant care poate da dependență, în afară de utilizarea în tratamentul durerilor, în utilizarea în alte scopuri decât cele terapeutice: dependența fizică și psihică poate fi de asemenea observată, deci toleranța (dependența) se poate dezvolta la administrare repetată. Antecedentele de toxicomanie nu contraindică medicamentul atunci când acesta este absolut necesar. Morfina are un potențial de abuz asemănător celorlalte opioide agoniste puternice și trebuie utilizată cu deosebită prudență la pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau medicamente.

În funcție de durata tratamentului, de doza administrată și de evoluția durerii, întreruperea tratamentului cu morfină trebuie realizată progresiv, pentru a evita sindromul de sevraj. Acesta constă în: anxietate, iritabilitate, insomnie, cășcat, frisoane, midriază, senzație de căldură, hipersudorație, lăcrimare, rinoree, greață, vărsături, anorexie, crampe abdominale, diaree, mialgii, artralgii. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea intensității durerii, atenției și funcției respiratorii. Somnolența este un semn de decompensare respiratorie.

Pentru simptome individuale, vezi pct. 4.8.

Concentrațiile plasmatice de morfină pot fi reduse de rifampicină. Efectul analgezic al morfinei trebuie monitorizat și dozele de morfină trebuie ajustate în timpul tratamentului cu rifampicină și după acesta.

A se administra în doze reduse și cu maximă prudență la pacienții care sunt tratați și cu alte medicamente narcotice, sedative și antidepressiv triciclice și inhibitori ai MAO (vezi și pct. 4.2)

#### Terapia antitrombotică orală cu inhibitori ai P2Y12

În prima zi de administrare a tratamentului concomitent cu un inhibitor al P2Y12 și morfină, s-a observat o reducere a eficacității tratamentului cu inhibitor al P2Y12 (vezi pct. 4.5).

Trebuie să se utilizeze numai cu prudență la pacienții din grupurile cu risc înalt, cum ar fi pacienții cu epilepsie și boală hepatică.

#### Sportivi

Sportivii trebuie atenționați că morfina poate determina pozitivarea testelor antidoping.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Agoniști – antagoniști de tip morfinic (buprenorfină, pentazocină, nalbufină): asocierea cu morfina este contraindicată, deoarece scade efectul analgezic prin blocarea competitivă a receptorilor, cu riscul apariției sindromului de sevraj.

Alcool etilic: crește efectele sedative ale analgezicelor morfinice. Se recomandă evitarea consumului de alcool etilic sau de medicamente care conțin alcool etilic.

Rifampicină: scade concentrațiile plasmatice de morfină, scade eficacitatea morfinei și a metabolitului său activ. Se recomandă supraveghere clinică și, eventual, ajustarea dozei de morfină în timpul tratamentului cu rifampicină și după întreruperea acestuia.

Rifampicina induce CYP3A4 în ficat, intensificând astfel metabolizarea morfinei, codeinei și metadonei. Efectul acestor opioizi este, prin urmare, redus sau contracarat.

S-a observat o expunere întârziată și redusă a terapiei antitrombotice orale cu inhibitori P2Y12 la pacienții cu sindrom coronarian acut care erau tratați cu morfină. Această interacțiune poate fi legată de motilitatea gastrointestinală redusă și este valabilă și în cazul altor opioizi. Nu se cunoaște relevanța clinică, însă datele indică potențialul de scădere a eficacității inhibitorului P2Y12 la pacienții cărora li se administrează concomitent morfină și un inhibitor al P2Y12 (vezi pct. 4.4). La pacienții cu sindrom coronarian acut, la care morfina nu poate fi întreruptă și inhibarea rapidă a P2Y12 este considerată esențială, poate fi avută în vedere administrarea unui inhibitor P2Y12 parenteral.

Administrarea concomitentă a morfinei și medicamentelor antihipertensive poate crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive sau ale altor medicamente care au efecte hipotensive.

Trovafoxacină: scăderea biodisponibilității trovafoxacinei administrată simultan cu morfina. Se recomandă administrarea morfinei la distanță de trovafoxacină (dacă este posibil, peste 2 ore).

Alte deprimante ale sistemului nervos central (derivați morfinici - analgezice și antitusiv - antidepressiv sedative, antihistaminice H1 sedative, barbiturice sau alte hipnotice, benzodiazepine, anxiolitice altele decât benzodiazepinele, neuroleptice, clonidină și derivați): crește efectul deprimant central (sedare și deprimare respiratorie).

Morfina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc concomitent alte depressoare ale sistemului nervos central, inclusiv sedative sau hipnotice, anestezice generale, fenotiazine, alte tranchilizante, relaxante musculare, antihipertensive, gabapentină sau pregabalin și alcool. Pot

rezulta efecte interactive care duc la detresă respiratorie, hipotensiune, sedare profundă sau comă dacă aceste medicamente sunt luate în combinație cu dozele obișnuite de morfină.

Medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite: utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, crește riscul de sedare, detresă respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Fertilitatea

Studiile la animale au demonstrat că morfina poate reduce fertilitatea (vezi pct. 5.3. „Date preclinice de siguranță”).

##### Sarcina

Studiile preclinice efectuate la femele gravide au evidențiat că utilizarea morfinei poate fi asociată cu efecte malformative.

La om, datele disponibile nu au evidențiat vreun efect malformativ sau fetotoxic al morfinei. La sfârșitul sarcinii, la administrarea de doze mari chiar în tratament de scurtă durată, poate să apară deprimare respiratorie la nou-născut. Naloxona poate fi utilizată pentru tratamentul unei posibile deprimări respiratorii la nou-născut.

Utilizarea cronică de morfină de către mamă, în ultimele 3 luni de sarcină poate determina sindrom de sevraj la nou născut, manifestat prin iritabilitate, vărsături, convulsii și deces. În consecință, nu se recomandă utilizarea morfinei în timpul sarcinii decât în absența unei alternative terapeutice și după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal.

Nou-născuții ale căror mame au primit analgezice opioide în timpul sarcinii trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de sindrom de sevraj (abstinență) neonatal. Tratamentul poate include un opioid și tratament de susținere.

##### Alăptarea

Deoarece morfina se elimină în laptele matern, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Alterarea vigilenței, în special la începutul tratamentului și în cazul asocierii cu alte deprimante ale sistemului nervos central, contraindică conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în timpul tratamentului cu morfină.

#### **4.8 Reacții adverse**

La dozele recomandate, cele mai frecvente reacții adverse sunt somnolență, greață, vărsături, constipație și amețeli. În cazul administrării cronice, constipația nu regresează spontan și necesită tratament. În schimb, somnolența, greața și vărsăturile sunt în general tranzitorii și persistența lor impune investigarea unei cauze asociate.

Alte reacții adverse:

- dependența constituie principala reacție adversă în utilizarea opioidelor. Include: dependență psihică, toleranță, dependență fizică (aparitia sindromului de abstinență), psihotoxicitate;
- alodinie, hiperalgezie (vezi pct. 4.4);
- reacții anafilactoide;
- confuzie, sedare, excitație, coșmaruri, în special la vârstnici, cu eventuale fenomene halucinatorii;
- deprimare respiratorie până la apnee;
- creșterea presiunii intracraniene;
- xerostomie;
- hiperhidroză;
- disurie și retenție urinară, în principal datorate adenomului de prostată sau stenozelor uretrale;

- prurit și roșeață la locul administrării;
- sindrom de sevraj (abstinență) la întreruperea bruscă a medicamentului: căscat, anxietate, iritabilitate, insomnie, stare disforică, anxietate, frisoane, midriază, senzație de căldură, hipersudorație, lăcrimare, rinoree, greață, vărsături, anorexie, crampe abdominale, diaree, mialgii, artralgii;
- tahicardie, hipotensiune arterială, vertij, cefalee, tendință la lipotimie;
- foarte rar, pot să apară leucopenie, trombocitopenie;
- tulburări ale libidoului.

Mai pot să apară cu frecvență necunoscută: pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), sindromul de apnee în somn de tip central, pancreatită și spasmul sfincterului Oddi.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Dependența de medicamente

Utilizarea repetată a MORFINĂ ZENTIVA poate duce la dependență de medicament, chiar și în doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

Utilizarea analgezicelor opioide poate fi asociată cu dezvoltarea dependenței fizice și/sau psihice sau a toleranței. Sindromul de abstinență se poate precipita atunci când administrarea opioidului este întreruptă brusc sau când se administrează antagoniști ai opioidelor sau, uneori, poate apărea între doze. Pentru gestionare, vezi pct. 4.4.

Simptomele sevrajului fiziologic includ: dureri în corp, tremor, sindromul picioarelor neliniștite, diaree, colică abdominală, greață, simptome asemănătoare gripei, tahicardie și midriază. Simptomele psihice includ stare disforică, anxietate și iritabilitate. În dependența de medicamente, deseori este implicată „nevoia de medicamente”.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome:*

- deprimarea respirației, prin scăderea volumului respirator, bronhospasm și scăderea frecvenței respirațiilor, poate fi foarte accentuată; ritmul respirator poate deveni neregulat (ritm Cheyne-Stokes); bradipneea se accentuează până la oprirea respirației. Somnolența este un semn precoce al apariției deprimării respiratorii;
- hipotensiune arterială, bradicardie și deprimarea conducerii atrioventriculare;
- deprimarea centrului de termoreglare, cu tendință la hipotermie;
- mioză, agitație, stări confuzionale, halucinații, stări delirante, stop cardio-respirator;
- Pneumonie de aspirație;
- Se poate produce decesul din cauza insuficienței respiratorii.

*Tratament:*

Tratamentul de urgență constă în asistarea funcțiilor respiratorie și cardiacă. Tratamentul specific constă în administrarea în perfuzie intravenoasă de naloxonă; doza de naloxonă se stabilește în funcție de gravitatea simptomelor.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alcaloizi naturali din opiu, derivați morfinici, codul ATC: N02AA01.

Morfina acționează ca un agonist al receptorilor opioizi din SNC, în special al receptorilor  $\mu$  și mai puțin al celor  $\kappa$ . Se presupune că receptorii  $\mu$  mediază analgezia supraspinală, deprimarea respiratorie și euforia iar receptorii  $\kappa$  mediază analgezia spinală, mioza și sedarea. De asemenea, morfina are acțiune directă asupra plexurilor nervoase din peretele intestinal, determinând constipație.

La pacienții vârstnici, efectele analgezice ale morfinei sunt crescute.

Alte efecte ale morfinei asupra SNC sunt greața, vărsăturile și eliberarea de hormon antidiuretic.

La pacienții cu capacitate ventilatorie scăzută datorită afecțiunilor pulmonare sau efectelor altor medicamente, efectul deprimant respirator al morfinei poate determina apariția insuficienței respiratorii.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După absorbție se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 30%.

Morfina traversează barierele hematoencefalică și feto-placentară.

Cea mai mare parte se metabolizează la nivel hepatic prin glicuroconjugare sau demetilare, produșii de metabolizare fiind activi: morfina-6-glicuronid, morfina-3-glicuronid și normorfina.

Timpu de înjumătățire plasmatică este de 2 - 6 ore.

Eliminarea se face predominant pe cale urinară, sub formă de derivați glucuronoconjugăți și mai puțin de 10% prin materiile fecale.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La masculii de șobolan a fost raportată scăderea fertilității și afectare cromozomială la nivelul gameților.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Edetat disodic monocalcic

Acid clorhidric 0,1 M

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.



#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră cu inel de rupere a 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră cu inel de rupere a 1 ml soluție injectabilă

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Nu este cazul.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ZENTIVA S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50

Sector 3, București, România

Tel.: +4 021.304.72.00

zentivaro@zentiva.com

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9983/2017/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .