

## Summary of Product Characteristics

### MORPHINE SULFATE PR tabs 10, 30, 60 and 100 mg

### Кратка характеристика на продукта

### МОРФИН СУЛФАТ УО таблетки 10, 30, 60 и 100 mg

#### 1. Търговско име на лекарствения продукт

MORPHINE SULFATE PR 10 mg, 30 mg, 60 mg or 100 mg

МОРФИН СУЛФАТ УО 10 mg, 30 mg, 60 mg или 100 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-7854   11-7855   11-7856 разрешение за употреба № 11-7857   25-02-07	
672 / 15.07.03	<i>Movif</i>

#### 2. Количествен и качествен състав

Morphine Sulfate PR 10 mg, 30 mg, 60 mg или 100 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат във всяка таблетка респективно:

Morphine Sulfate Pentahydrate 10 mg, отговарящ на 7.5 mg morphine

Morphine Sulfate Pentahydrate 30 mg, отговарящ на 22.5 mg morphine

Morphine Sulfate Pentahydrate 60 mg, отговарящ на 45 mg morphine

Morphine Sulfate Pentahydrate 100 mg, отговарящ на 75 mg morphine

За помощните вещества: виж 6.1

#### 3. Лекарствена форма

Prolonged release film-coated tablet

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.

10 mg: сивкаво-розови филмирани таблетки с надпис "10"

30 mg: сивкаво-сини филмирани таблетки с надпис "30"

60 mg: розови филмирани таблетки с надпис "60"

100 mg: бели филмирани таблетки с надпис "100"

#### 4. Клинични данни

##### 4.1 Показания

Лечение на силна болка, особено болка при рак и следоперативна болка.

##### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Филмираните таблетки с удължено освобождаване са за перорална употреба. Те трябва да бъдат погълнати цели с някаква течност. Таблетките морфин сулфат с удължено



освобождаване не трябва да бъдат разделяни или разтваряни преди употреба. Разтварянето или разделянето на таблетките морфин сулфат с удължено освобождаване ще увреди поддържащата освобождаването система и ще доведе до бързо освобождаване на морфина, което може да има за последица съществени нежелани лекарствени реакции.

Лечението започва чрез титриране с един незабавно освобождаващ се лекарствен продукт на морфина (таблетки или микстура), с който се достига до една доза морфин, която упражнява адекватен контрол върху болката. След това пациентът се прехвърля на същата дневна доза морфин сулфат таблетки с удължено освобождаване. Болка, която пробива морфиновото покритие, трябва да бъде лекувана с морфин с незабавно освобождаване.

Таблетки морфин сулфат с удължено освобождаване трябва да бъдат употребявани на 12-часови интервали. Дозировката зависи от тежестта на болката, възрастта на пациента и предшестващата история за нуждата от аналгетици.

За възрастни и подрастващи от 12 години нагоре след започване на лечение с морфинов лекарствен продукт с незабавно освобождаване:

Пациент със силна болка трябва нормално да започне с 10-30 mg морфин сулфат на всеки 12 часа, пациенти с малко телесно тегло изискват малка стартова доза.

Пациент със силна болка, с невъзможност да бъде овладяна от по-слаби опиоиди (т.е. дихидрокодеин), трябва нормално да започне с 30 mg морфин сулфат на всеки 12 часа, пациенти с малко телесно тегло изискват малка стартова доза. Ниска стартова доза, обаче, равна на 10 mg морфин сулфат на всеки 12 часа може да бъде подходяща за най-възрастните, които могат да бъдат чувствителни към морфин, за пациенти с малко телесно тегло, изискващи малка стартова доза, както и при хипотиреоидизъм и при пациенти със значимо увредена бъбречна или чернодробна функция. (Виж раздел 4.4 и 5.2)

Нарастваща сила на болката ще изисква повишена дозировка на морфин. Нарастващо повишаване на дневната доза с 30-50% може да бъде подходящо. Точната дозировка за всеки отделен пациент е тази, която е достатъчна да контролира болката без никакви, или с търпими нежелани лекарствени реакции в течение на пълни 12 часа.

Пациенти получаващи таблетки морфин сулфат с удължено освобождаване вместо парентерален морфин, трябва да бъдат лекувани предпазливо, базирайки се на различната индивидуална чувствителност, което значи, че нужната доза за деня не трябва да бъде надценявана. Като резултат от заместването, може да има намаляване на аналгезиращия ефект. Нормално се изисква повишаване на дозата от порядъка на 100% над парентералната доза морфин.

Трябва да бъде подчертано, че пациенти, веднъж титрирани до една ефективна доза на някое опиоидно лекарство, не трябва да бъдат прехвърляни на друг бавен, с модифицирано, контролирано освобождаване морфин или други наркотични аналгетични лекарствени продукти, без ретитриране и клинична оценка. В противен случай не може да се осигури продължително аналгетично действие.

Деца:

6 годишни и по-големи: Препоръчва се стартова дозировка в обхвата от 0.2 mg до 0.8 mg морфин/kg на всеки 12 часа с титриране на дозата както при възрастни.



Ако не е възможно да се даде препоръчаната доза с тази лекарствена форма (таблетка с удължено освобождаване), трябва да се избере друга лекарствена форма.

**Специални популации пациенти:**

Намаляване на дозировката може да се препоръча при хора в напреднала възраст, при хипотиреоидизъм и при пациенти със значително увредена бъбречна или чернодробна функция (виж раздел 5.2).

**Пост оперативна болка:**

Морфин сулфат таблетки с удължено освобождаване не се препоръчват в първите 24 часа постоперативно или докато се възвърне нормалната функция на червата. След това се предлага да се спазва следната дозова схема по лична преценка на лекаря:

A 20 mg на всеки 12 часа за пациенти под 70 kg

B 30 mg на всеки 12 часа за пациенти над 70 kg

C Хора в напреднала възраст – може да бъде препоръчително да се намали на дозировката

D Не се препоръчва при деца.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към морфин или към някое от помощните вещества.
- Деца под 6 годишна възраст, тъй като поглъщане на цели таблетки изисква oro-фарингеален контрол.
- Потискане на дишането
- Обструкция на въздухоносните пътища, причинена от мукус
- Обструктивна болест на въздухоносните пътища
- Конвулсивни разстройства
- Травма на главата
- Повишено вътрекраниално налягане
- Паралитичен илеус
- “Остър корем”
- Забавено изпразване на стомаха
- Остро чернодробно заболяване
- Пост-оперативно след жлъчна хирургия
- 24 часа преди хордотомия
- Едновременно прилагане на моноамино оксидазни инхибитори или в течение на 2 седмици след прекъсване на тяхната употреба.
- Съпътстваща употреба на морфинови агонисти/антагонисти (виж 4.5)
- Състояние на възбуда при пациенти, повлияни от алкохол или хипнотици
- Употреба преди операция.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки

Да се използва предпазливо при опиат-зависими пациенти и при пациенти с хипотония с хиповолемия, разстройства на съзнанието, заболяване на билиарния тракт, билиарна или уринарна колика, панкреатит, обструктивни и възпалителни разстройства на червата, хипертрофия на простатата и адренкортикална инсуфициенция.

Не се препоръчва предоперативно прилагане на морфин сулфат таблетки с удължено освобождаване.



Ефектите на морфина водят до злоупотреба с него и при редовна, неподходяща употреба, може да се развие зависимост. Това не е главна грижа в лечението на пациенти със силна болка. Физическа и психическа зависимост могат да се развият след прилагането на терапевтични дози в течение на 1–2 седмици. Дневното прилагане при пациенти с хронична болка значимо редуцира риска от физическо и психическо привикване, и това не е главна грижа при лечението на пациенти със силна болка. Докладвани са изолирани случаи на зависимост дори след 2-3 дни от започване на терапията. Рискът може да бъде намален чрез съблюдаване на точно разписание на прилагането. Внезапно спиране след дълготрайно лечение с морфин може да доведе до развитие на синдром на изтегляне, издърпване, оттегляне, който се манифестира в рамките на няколко часа. Този синдром обикновено достига своя максимум 36-72 часа след оттегляне на лечението.

Има кръстосана толерантност с други опиоиди.

Ако се подозира или се намери по време на употреба паралитичен илеус, таблетките морфин сулфат с удължено освобождаване трябва да бъдат прекъснати незабавно.

Както при всички морфинови препарати, морфин сулфат таблетки с удължено освобождаване трябва да бъдат употребявани с предпазливост пост-оперативно и след коремна хирургия, тъй като морфинът уврежда мотилитета на червата и не трябва да бъде употребяван, докато лекарят не бъде убеден в нормалната функция на червата.

Намаление на дозата може да бъде препоръчително при хора в напреднала възраст, при хипотиреоидизъм и при пациенти със значимо увредена бъбречна или чернодробна функция (виж раздел 5.2).

Таблетките от 10, 30 и 60 mg морфин сулфат с удължено освобождаване съдържат монохидратна лактоза. Те не трябва да бъдат прилагани при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна нетолерантност, LAPP лактазния недостиг или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Таблетките от 30 mg с удължено освобождаване съдържат оцветител (E124), който може да причини алергични реакции.

Таблетките от 60 mg с удължено освобождаване съдържат оцветител (E110 и E124), който може да причини алергични реакции.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Морфин потенцира ефектите на транквилизатори, анестетици, хипнотици, седатива, алкохол, мускулни релаксанти и антихипертензивни. Симетидин инхибира метаболизма на морфина. Клиничният смисъл на това взаимодействие не е изяснен.

Известно е, че моноамино оксидазните инхибитори взаимодействат с наркотичните аналгетици, предизвиквайки възбуда или депресия на ЦНС с хипер- или хипотензивна криза. Рифампицин индуцира метаболизма на орално приетия морфин в голяма степен и следователно може да настъпи нужда от прилагането на по-големи дози.

Кломипрамин и амитриптилин повишават аналгетичния ефект на морфина, което може отчасти да се дължи на повишена бионаличност. Може да се окаже необходимо да се нагласи дозата.



Комбинация с морфинови агонисти/антагонисти (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) е контраиндицирана, тъй като има редуция на аналгетичния ефект чрез конкурентно блокиране на рецепторите, с риск от поява на синдрома на изтегляне (виж раздел 4.3).

#### 4.6 Бременност и кърмене

Морфин не трябва да бъде използван по време на бременност, тъй като експерименти при животни показват увреждане на потомството и морфин не се препоръчва по време на родилни болки поради риск от неонатална респираторна депресия. Прилагането при кърмещи майки не се препоръчва, тъй като морфин се екскретира в майчиното мляко. Симптоми на изтегляне могат да бъдат наблюдавани при новородените от майки, подложени на хронично лечение с морфин.

#### 4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Морфин може да намали вниманието и времето за реакция и по такъв начин да увреди способността за шофиране или за работа с машини. Това трябва да се очаква особено в началото на лечението, когато дозировката нараства, или когато лечението е съчетано с едновременна употреба на алкохол или други седативни лекарства.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Чести (1-10%):

Миоза, гадене, повръщане, запек и сънливост.

Нечести (0.1-1%):

Сухост в устата, изпотяване, световъртеж, главоболие, дезориентация, възбуда, успокоение, изчервявания на лицето, промени в настроението, палпитация, халюцинации, потискане на дишането, бронхоспазъм, колики, задръжка на урината и спазми на жлъчката или на уретерите.

Редки (0.01-0.1%):

Замъглено виждане, повишено интракраниално налягане, безсъние, анафилактични и анафилактоидни реакции, спадане на кръвното налягане, брадикардия, тахикардия, студени тръпки, обща астения до синкоп и пристъпи от астма при свръхчувствителни пациенти. Морфин има хистамин освобождаващ ефект, който може частично да бъде отговорен за реакции като уртикария и сърбеж.

Ако се появи гадене и повръщане при прилагане на таблетки морфин сулфат с удължено освобождаване, таблетките могат да бъдат комбинирани с някакъв анти-еметик, ако се налага. Констипацията може да бъде лекувана със съответни лаксативи.

#### 4.9 Предозиране

Симптоми на морфинова токсичност и предозиране са точковидни зеници, потискане на дишането и хипотензия. В по-тежките случаи може да се появи циркулаторна недостатъчност и задълбочаваща се кома. В допълнение са наблюдавани тахикардия, световъртеж, спадане на телесната температура, релаксация на скелетните мускули; при деца са наблюдавани общи конвулсии.



### Лечение на морфиновото предозиране:

Първоначално трябва да се обърне внимание на установяване на проходимост на въздухоносните пътища и започване на асистирана или контролирана вентилация.

В случай на масивно предозиране се препоръчва интравенозното прилагане на налоксон. Препоръчва се интравенозното прилагане на 0.4-0.8 mg налоксон. Да се повтори на 2-3 минутни интервали, ако е необходимо, или да се въведе чрез инфузия 2 mg в 500 ml нормален физиологичен разтвор или 5 % декстроза (0.004 mg/ml). Инфузията трябва да се пусне със скорост, свързана с преди това приложената болусна доза и трябва да бъде в съгласие с реактивния отговор на пациента. Тъй като, обаче, продължителността на действието на налоксон е относително къса, пациентът трябва да бъде грижливо мониториран докато спонтанното дишане се възстанови надеждно. Таблетките морфин сулфат с удължено освобождаване ще продължат да освобождават и да добавят морфин към морфиновото натоварване до 12 часа след прилагането им, поради това лечението на морфиновото предозиране трябва да бъде модифицирано по съответния начин.

Налоксон не трябва да бъде прилаган при липса на клинично значимо потискане на дишането и циркулацията, вторично възникнало вследствие на морфиновото предозиране. Налоксон трябва да бъде прилаган внимателно при лица, които са известни или са суспектни, че са физически зависими от морфин. В такива случаи, една рязка или пълна промяна на опиоидните ефекти може бързо да предизвика остър синдром на изтегляне.

Може да има нужда да се изпразни стомашното съдържимо, тъй като това може да бъде полезно за отстраняване на неабсорбираното лекарство, особено когато е била взета лекарствена форма с модифицирано, удължено освобождаване.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: опиоиди  
АТС-код: NO2A

Морфин действа като агонист на опиатните рецептори в ЦНС особено на  $\mu$  и в по-малка степен на  $\kappa$  рецепторите. Смята се, че  $\mu$  рецепторите медиат супраспиналната аналгезия, респираторната депресия и еуфорията, а  $\kappa$  рецепторите медиат спиналната аналгезия, миозата и успокояването. Морфин има също така директно действие върху нервните плексуси на чревната стена, причинявайки констипация.

При пациенти в напреднала възраст, аналгетичният ефект на морфина е повишен.

Други ефекти на морфин върху ЦНС са гадене, повръщане и освобождаване на антидиуретичен хормон.

Депресивният ефект на морфина върху дишането може да доведе до респираторна недостатъчност при пациенти с намален вентилационен капацитет, дължащ се на заболяване на белите дробове или на въздействията на други лекарства.

Ефектите на морфина могат да бъдат повишени при пациенти с енцефалит.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Максималната пикова концентрация се достига приблизително 2 часа след приемане на дозата. След пероралното прилагане, морфин бива подложен на висок и променлив first-pass метаболизъм. Бионаличността на морфина е 30% с ранг между 10 и 50%. Бионаличността на морфина може да бъде повишена при пациенти с чернодробен карцином. Когато таблетките



с удължено освобождаване бъдат приети с храна,  $t_{max}$  на морфина не е променен.  $C_{max}$  на морфина е леко повишен след като таблетки с удължено освобождаване бъдат взети с храна (от 9.73 до 10  $\eta$ g/ml).

Морфин се елиминира главно чрез метаболизиране. В черния дроб морфин се метаболизира до неактивния морфин-3-глюкуронид и до активния морфин-6-глюкуронид. Този метаболит е по-силен, отколкото самия морфин.

Метаболитите се екскретират главно в урината (90% за 24 часа). Морфин и неговите метаболити рециркулират интерохепатално. Около 7-10% се екскретира чрез жлъчката и фекалиите. Полуживотът е около 3 часа. Около 20-30% от морфина е свързан към плазмените протеини.

Обемът на дистрибуцията е 1-3.8 L/kg. Фармакокинетиката на морфина е независима от дозата. Плазмените нива на активния морфин-6-глюкуронид могат подчертано да се повишат у пациенти с намалена бъбречна функция.

Морфин-6-глюкуронид преминава кръвно-мозъчната бариера.

Морфин преминава плацентата и се екскретира в млякото, произвеждано от млечните жлези.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Експериментални изследвания показват, че морфин сулфат индуцира хромозомно увреждане в соматични и герминативни клетки у животни. Може да бъде очаквано наличие на генотоксичен потенциал по отношение на хората. Не са провеждани дълготрайни изследвания при животни по отношение на карциногенния потенциал на морфина.

Няколко изследвания показват, че морфин може да усилва туморния растеж. В изследвания у животни, морфинът показва наличието на тератогенен потенциал и провокира невроповеденческа недостатъчност в развиващия се организъм, докато данните при хора не дават доказателства за провокиране появата на малформации или фетотоксични ефекти на морфина.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Таблетки 10 mg:

Помощни вещества (core):	
Lactose monohydrate	107.74 mg
Hypromellose (Methylhydroxypropylcellulose 100,000 mPa.s)	25.13 mg
Stearic acid	6.00 mg
Colloidal anhydrous silica	0.38 mg
Magnesium stearate	0.75mg
Помощни вещества (coating):	
Opadry Y-1-7000 White	5.98 mg
Ferric oxide yellow E 172	0.001 mg
Ferric oxide brown E 172	0.020 mg



## Таблетки 30 mg:

Помощни вещества (core):	
Lactose monohydrate	87.74 mg
Hypromellose (Methylhydroxypropylcellulose 100,000 mPa.s)	25.13 mg
Stearic acid	6.00 mg
Colloidal anhydrous silica	0.38 mg
Magnesium stearate	0.75mg
Помощни вещества (coating):	
Opadry Y-1-7000 White	5.98 mg
Certolake Ponceau R4 E124	0.01 mg
Indigotine alulake E132	0.020 mg

## Таблетки 60 mg:

Помощни вещества (core):	
Lactose monohydrate	57.74 mg
Hypromellose (Methylhydroxypropylcellulose 100,000 mPa.s)	25.13 mg
Stearic acid	6.00 mg
Colloidal anhydrous silica	0.38 mg
Magnesium stearate	0.75mg
Помощни вещества (coating):	
Opadry Y-1-7000 White	5.98 mg
Sunset Yellow Alulake E110	0.001 mg
Certolake Ponceau R4 E124	0.020 mg

## Таблетки 100 mg:

Помощни вещества (core):	
Hypromellose (Methylhydroxypropylcellulose 100,000 mPa.s)	42.87 mg
Stearic acid	6.00 mg
Colloidal anhydrous silica	0.38 mg
Magnesium stearate	0.75mg
Помощни вещества (coating):	
Opadry Y-1-7000 White	6.00 mg
Ferric oxide black E 172	0.001 mg

**6.2 Физикохимични несъвместимости**

Не са установени.

**6.3 Срок на годност**

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в добре затворена оригинална опаковка при температура под 25°C, предпазен от влага. Да се пази от светлина.

*Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.*

**6.5 Данни за опаковката**

Блистери (PVC/PVDC/Al) съдържащи по 7 и по 10 филмирани таблетки.  
Големина на опаковките: по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 или 100 филмирани таблетки.





**6.6 Препоръки при употреба**

*Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.*

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба****Marketing Authorization Holder**

TEVA ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ ЛИМИТИД

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

5 Basel Street

P.O. Box 3190

Petach Tikva

Israel 49131

**Производител:**

Pharmachemie BV - Teva Group

Swensweg 5, Haarlem, P.O. Box 552

2003 RN Haarlem, The Netherlands

**8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

Регистрационен номер:

**9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р. България –****10. Дата на (частична) актуализация на текста – 06.06.2003г.**