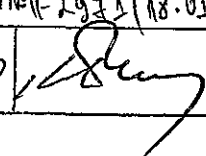


## Кратка характеристика на продукта

**SLOVALGIN® 100 retard**  
**СЛОВАЛГИН® 100 ретард**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 2941/18.01.02	
609/19.12.00	

### 1. Наименование на лекарственото средство

SLOVALGIN® 100 retard  
СЛОВАЛГИН® 100 ретард

### 2. Количествен и качествен състав

Активно вещество: Morphine sulphate 100 mg .

### 3. Лекарствена форма

Таблетки с удължено освобождаване.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Лечение на остра или хронична силна болка при тежки травми, изгаряния, и особено при пациенти със злокачествени заболявания.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от силата на болката и характера на заболяването.

Възрастни: започва се с единична доза от 30 mg през 12 часа.

При титруване на ефективната аналгетична доза трябва да се използва комбинация от различни дозировки на морфин (30 mg, 60 mg и 100 mg), като дозата трябва да се увеличава постепенно с оглед развитието на толерантност. Пациенти, лекувани с други перорални морфинови препарати трябва да приемат същата дневна доза, разделена на 2 отделни дози. При преминаване



парентерално лечение с морфинови препарати към перорално, трябва да се очаква увеличение на дозата приемания морфин сулфат (с около 100%). Продължителността на лечение зависи от характера на заболяването. Поради значителното вариране на токсичността на морфин индивидуално, определянето на максималната дневна доза е трудно. Правилната доза е тази, при която се постига облекчаване на болката в продължение на 12 часа. В случай че с предходната доза не е постигнато облекчаване на болката в достатъчна степен, дневната доза трябва да бъде увеличена приблизително с 50%. В тези случаи няма ограничения за дозировката, при условие че нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат поставени под контрол.

#### **4.3. Противопоказания**

Препаратът не трябва да се употребява при пациенти, свръхчувствителни към морфин или към някое от помощните вещества. Поради силното си действие, препаратът не е предназначен за деца .

Морфин не трябва да се предписва на пациенти с респираторна депресия, остра чернодробна порфирия, панкреатит, постоперативна гастроинтестинална стеноза, след операция на жлъчката, по време на кърмене. Освен това, приложението на препарата трябва да се избягва при остра интоксикация с алкохол, сънотворни и психотропни средства, наркотични аналгетици и други препарати, които подтискат активността на ЦНС.

Морфин не трябва да се използва едновременно с MAO инхибитори.

#### **4.4. Специални предупреждения**

Морфин е потенциално токсичен, както и другите опиевите агонисти. Повечето наркотични аналгетици предизвикват гадене и повръщане в началото на лечението. Това състояние обаче е преходно и може да бъде контролирано с прилагане на антиеметици. През първите 24-72 часа се наблюдава седация при голяма част от пациентите, като толерантност към седация се развива в по-рано от колкото към аналгетичен ефект. Често наблюдаван страничен ефект при перорално приложение на морфин е обстипацията, следователно в началото на лечението се препоръчва подходящ хранителен режим и употреба на лаксативи



средства. Много често се наблюдава сухота в устата, особено при пациенти в терминални стадии на ракови заболявания.

Клирънса на морфин е по-нисък при пациенти над 50-годишна възраст. Това обяснява факта, че пациентите в напреднала възраст са по-чувствителни към морфин.

Освен това, има голямо индивидуално различие по отношение на ефективност на първоначалната доза, възникване на толерантност, както и по отношение честотата и появата на странични реакции при пациенти в напреднала възраст.

Както и при другите наркотични аналгетици, дозировката трябва да се намали при пациенти в напреднала възраст, пациенти с хипертиреоидизъм, както и при бъбречна или чернодробна дисфункция.

Потискането на дишането, наблюдавано след приложението на наркотични аналгетици може да доведе до остра дихателна недостатъчност при пациенти с малък дихателен резерв.

Повишено внимание е необходимо при пациенти, зависими от наркотични аналгетици.

Рискът от възникване на толерантност може да се намали чрез поддържане на постоянни, терапевтични серумни нива, което се постига с приложение на морфинов препарат с контролирано освобождаване и съответно проследяване не на нивата. Кръстосаната толерантност е типична за всички опиати.

Зависимост възниква в резултат на хронично приложение, риска от възникване може да се намали при съблюдаване на подходяща схема на дозиране.

Морфин не трябва да се предписва 24 часа преди началото на оперативна интервенция.

Внезапно прекъсване на препарата след дълготрайна употреба води до реакции на отнемане (отделяне на назален секрет, сълзотечение, прозяване, студени тръпки, учестено дишане, повишена температура, разширяване на зениците, мускулни болки, гадене, повръщане, безпокойство и враждебност). Честотата и интензитета на реакциите на отнемане зависят от степента на



физическа зависимост. Прилагането на наркотични аналгетици почти незабавно притъпява тези реакции.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

- Засилване на седативното действие и респираторната депресия се наблюдават при едновременна употреба с алкохол, сънотворни средства, аналгетици или психотропни средства.
- MAO инхибиторите усилват токсичността на морфин.
- Антихолинергичните средства увеличават риска от обстипация и паралитичен илеус.
- Хипотензивните средства увеличават риска от ортостатичен колапс.
- Комбинацията с морфинови агонисти и агонисти-антагонисти намалява аналгетичния ефект и увеличава риска от развитие на реакции на отнемане.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Само 1% от морфин преминава плацентарната бариера и се екскретира в млякото. Все още не е установена безопасността на морфин при прилагането му по време на бременност. Употребата на морфин през последните три месеца от бременността може да причини реакции на отнемане при новороденото. При използване на морфин по време на раждане е възможна появата на респираторна депресия при кърмачето. Поради екскрецията в млякото (макар и в малки количества), кърменето трябва да се прекъсне при употреба на морфин. Поради недостатъчния клиничен опит по отношение приложението на морфин по време на бременност, употребата му в този случай не се препоръчва.

#### **4.7. Повлияване на способността за шофиране и работа с машини**

По време на употребата на този препарат пациентът не трябва да шофира моторни превозни средства или да извършва дейности, изискващи повишено внимание, концентрация и моторна координация!



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Освен аналгетичният ефект, препаратът оказва също така и седативно действие и в редки случаи причинява възбуда.

Поради активиране на хеморецепторната зона на възбуждане в продълговатия мозък, морфин причинява гадене и повръщане. Респираторната депресия се свързва с намалена чувствителност на респираторния център, локализиран в мозъчния ствол, по отношение на  $pCO_2$ , а също и с бронхиалната констрикция в резултат на освобождаването на хистамин.

Освен това, морфин инхибира движението на бронхиалния ресничест епител. Бързодействащият морфин може да причини развитие на остър белодробен оток.

Нежеланите лекарствени реакции по отношение на сърдечно-съдовата система включват хипотония, причинена от периферна вазодилатация и брадикардия в резултат на вагусова стимулация.

В гастроинтестиналния тракт, морфин повишава тонуса на напречната мускулатура и намалява перисталтиката на надлъжната мускулатура; освен това, морфин повишава тонуса и на аналния сфинктер и намалява секрецията на лигавицата на тънките черва.

Поради увеличения тонус на мускула на пикочния мехур и сфинктера, морфин причинява задържане на урина.

Билиарна колика е възможна в резултат на повишения тонус на сфинктера на Оди.

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции в резултат на употребата на морфин може да се обобщят както следва:

- гадене 30-50%
- повръщане 9-30%
- обстипация 83%
- задържане на урина 34%
- седация 37-70%
- обърканост 8%
- сърбеж 7-41%



При приложение на морфин в многократни дози, толерантност главно по отношение на седативно и еметично действие и толерантност спрямо обстипация и миоза почти никога не се наблюдават. Физическа зависимост се развива при дълготрайна употреба на морфин във високи дози. Развитието на толерантност се обяснява понастоящем със свързването на определени катехоламини към опиоидите.

#### **4.9. Предозиране**

Интоксикацията на морфин се проявява с миоза, респираторна депресия, хипотензия, нарушения на кръвообращението, при по-тежки случаи шок и кома. При интоксикация в резултат на перорално приемане на морфин се препоръчва промивка на стомаха при контактни пациенти със стабилно кръвообращение. При пациенти в безсъзнание с респираторна парализа трябва да се назначи интубация и изкуствено дишане.

При лечение на интоксикацията е необходимо интравенозно прилагане на антидот (0.4 mg налоксон хидрохлорид). В случай че нарушеното дишане продължава, необходимо е прилагане на налоксон на интервал от 3 мин до възстановяване на нормалния ритъм на дишане. Дозата за опиоиден антагонист в педиатричната практика е 0.01 mg/kg телесно тегло.

### **5. Фармакологични свойства**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: аналгетик.

Механизъм на действие: Механизмът на действие на морфин се медира от агонистичния ефект върху определени опиоидни рецептори в ЦНС, по-специално върху  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$ . Свързването към  $\mu$  и  $\delta$  рецепторите води до инхибиране на аденилат циклазата и намаляване на цАМФ. Ефектът върху  $\kappa$  рецепторите се осъществява чрез калциевите канали.

Аналгетичният ефект на морфин се осъществява чрез увеличаване прага на чувствителност по отношение на болката и чрез модифициране на афективността



и емоционалността. По този начин се променя реакцията спрямо болката и съответно се увеличава поносимостта спрямо нея.

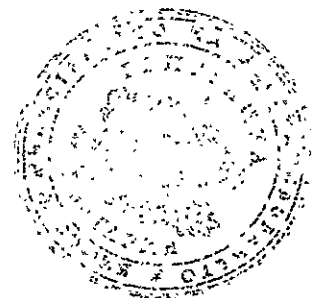
## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Характеристика на активното вещество

- След перорална употреба морфин се абсорбира в алкалната среда на проксималната част на тънките черва. Абсорбцията е почти пълна и не се повлиява от приема на храна.
- Бионаличността на морфин след перорално приложение е 12-69%.
- Аналгетичният ефект настъпва 20-60 мин. след перорално приложение.
- Стационарни концентрации се достигат след 12 часа.
- Около 25-35% от приетата доза се свързва с плазмените протеини.
- Значителна част от морфин се биотрансформира в черния дроб, където се метаболизира около 90% от приетата доза. Това е причината за прекомерното вариране в бионаличността на перорално приетия морфин.
- В черния дроб морфин се биотрансформира до глюкурониди.
- Морфин-6-глюкуронид (около 5% от приетата доза) притежава по-силно изразен аналгетичен ефект.
- Морфин-3-глюкуронид не се свързва с опиоидните рецептори при нормални условия.
- Морфин се екскретира в урината под форма на глюкурониди, а около 2-10% се екскретират в непроменена форма.
- Клирънс на морфин е  $24 \pm 10$  ml/min.

### Характеристика след приложение при пациенти

- При пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция може да се наблюдава натрупване на лекарственото средство, следователно, необходимо е да се намали дозата или да се увеличат интервалите на приложение.
- Акумулиране на глюкурониди се наблюдава в случай на нормален клирънс при бъбречна недостатъчност.



- Максимален ефект на морфин не се наблюдава, следователно, дозировката винаги е индивидуална, в зависимост от силата на болката и тежестта на нежеланите лекарствени реакции.
- Възрастта, чернодробна и бъбречна недостатъчност и фактори въздействащи върху ентерохепаталното кръвообръщение (холецистектомия, антибиотици, холестаза) налагат ограничения в дозировката.
- Морфин не се открива в изпражненията дори и след приложение различно от пероралното, което се обяснява с включването му в ентерохепаталното кръвообръщение.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

При морфин се наблюдават значителни индивидуални различия по отношение на токсичните ефекти, а също така и голямо интра-индивидуално вариране. След перорално приложение при хора е установена летална доза от 5 mg/kg телесно тегло. При пристрастени пациенти леталната доза варира до един порядък повече.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Наименование	Количество
<u>Сърцевина</u>	
Lactose anhydrous DCL 21	34,500 mg
Hypromellose K15 MCR	100,000 mg
Polyvidone K 25	7,500 mg
Talc	5,000 mg
Calcium stearate	3,000 mg
<u>Обвивка</u>	
Sepifilm 5901 Brown	10,000 mg
Antispusmans emulsion SE 2	0,0500 mg
Macrogol 6000	0,0125 mg





## **6. 2. Несъвместимости**

Не са установени.

## **6.3. Срок на годност**

3 години.

## **6.4. Съхранение**

На сухо място, при температура до 25°C, защитено от светлина.

## **6.5. Опаковка**

Блистер (PVC/алуминиево фолио) заедно с указание за употреба, в картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

30 таблетки с удължено освобождаване.

60 таблетки с удължено освобождаване.

## **6.6. Начин на употреба**

Няма специални условия по отношение начина на употреба на препарата.

## **7. Име и адрес на производителя (притежателя на разрешението за употреба)**

SLOVAKOFARMA, a.s.

Nitrianska 100

920 27 Hlohovec

Slovak Republic

## **8. Страни в които лекарството е регистрирано**

Словашка република.

## **9. Първа регистрация на лекарственото средство**

Словашка република 65/0051/99-S



Адрес за контакти

Словакофарма - България ООД

Ул. "Голо бърдо" No 22

София 1407

тел. 9 62 41 91, 9 62 41 40

Дата на последната редакция на текста

Май 1999

