

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030717
Разрешение №	70444-6/10-11-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Субститол 200 mg капсули с удължено освобождаване
Substitol 200 mg prolonged-release capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа:
200 mg морфинов сулфат (morphine sulphate), еквивалентен на 150 mg морфин база

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели до белезникави пелети с удължено освобождаване в твърда желатинова капсула:
200 mg: ръждивокафяви капсули, размер 0, с надпис MS OD 200

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За перорална заместителна терапия (поддържаща терапия) при пациенти, с наркотична зависимост.

При определяне на показанията за употреба (избор на заместващия лекарствен продукт), трябва да се спазват условията на Наредбата за наркотични вещества и Наредбата за продължително обучение при провеждане на перорална субституция. По тази причина, Субститол трябва да се използва само при отсъствие на толерантност към други лекарствени продукти, използвани за заместителна терапия.

Пероралното заместително лечение при пациенти с наркотична зависимост трябва да се провежда в условия на адекватен медицински контрол и в рамките на задълбочена психосоциална програма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дневната доза се определя индивидуално и трябва да се приема веднъж дневно като еднократна доза.

Трябва да се спазват условията на Наредбата за наркотични вещества по отношение употребата на морфин.

Възрастни

Обикновено началната доза е една 120 mg капсула един път дневно, в зависимост от индивидуалната анамнеза на пациента. Трябва да се спазват специалните условия на Наредбата за наркотични вещества по отношение на употребата на морфин (напр. за лечение на пациенти под



20-годишна възраст). За повече информация относно дозировката, вижте по-долу раздел „Започване на лечение“.

Пациенти в напреднала възраст (на 65 и повече години)

Няма данни за употреба на лекарствения продукт при пациенти в напреднала възраст.

При необходимост от използване на лекарствения продукт трябва да се прецени доколко пациентите в напреднала възраст и тези с влошено общо състояние, биха могли да проявят по-голяма чувствителност към морфин. По тази причина се препоръчва повишено внимание при титриране на дозата.

Пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Препоръчва се при пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция да се намали дозата.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Субститол при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Започване на лечението

Въз основа на данните от нелегалното използване на наркотици, е определена дневна доза от 120 mg, с оглед избягване на потенциалния риск от предозирване. Трябва да се има предвид всяка възможност за наличие на примеси в нелегалния наркотик (както степен на чистота на хероина придобит на улицата).

Трябва да се отчете и загубата на наркотична толерантност, която може да се изяви след няколко дни.

Дневните дози трябва да се повишават постепенно, до достигане на клинична доза необходима за избягване на симптомите отнемане и/или потискане на наркотичния глад. Обикновено са необходими 1-2 седмици за определяне на оптимална дневна доза.

Поддържащо лечение

Дневната доза зависи от поставената индивидуална терапевтична цел и тежестта на заболяването.

Обичайната дневна доза при пациенти със стабилизирано умствено и психическо състояние е обикновено между 300 и 600 mg, която може да се увеличи до 600-800 mg, в случай на необходимост от адекватна субституция или при наркотичен глад („хероинова блокада“).

В редки случаи може да се наложи използване на дневна доза от 800 до 1 200 mg.

Не трябва да се превишават дневни дози от 1 200 mg. Трябва винаги да се има предвид възможността за целенасочено отклоняване на лекарствения продукт към други лица.

Преминаване от лечение с Метадон към терапия със Субститол

Обичайното дневно съотношение е 1:6 до 1:8, т.е. дневна доза на метадонов хидрохлорид от 60 mg съответства на дневна доза от 360-480 mg Субститол. Преминаването от лечението с единия към терапия с другия продукт може да се осъществи от единия за следващия ден. Възможно е да се наложи постепенно титриране на дозата, за да се достигне оптимална дневна доза, напр. в зависимост от индивидуалните колебания на наркотичния толеранс и бионаличността. При отчитане на потенциалните нежелани реакции, не трябва да се превишава съотношение на дозите 1:8.

Преминаване от лечение с бупренорфин към терапия със Субститол

Няма натрупан клиничен опит потвърден от клинични проучвания.



Преминаване от лечение с други морфинови лекарствени продукти към терапия със Субститол

Не е възможно гарантиране на биоеквивалентността на различните морфинови лекарствени продукти с удължено освобождаване. По тази причина, трябва да се подчертае, че при пациентите, при които е определена ефективната доза, не може да се преминава на терапия с друг продукт без да се проведе ново титриране на дозата и клинична преценка.

Намаляване на дозата и прекъсване на лечението

Дозата трябва да се намалява постепенно, ако е необходимо, в продължение на месеци, при обръщане на особено внимание и проследяване по отношение на допълнителен прием (изследване на проби на урината).

Рязкото преустановяване на приема на Субститол води до поява на симптоми на отнемане и намаляване на наркотичния толеранс в най-кратки срокове. При прием на продукта през дълги периоди от време е възможно да има толерантност само към високи наркотични дози. По тази причина, пациентът трябва да бъде ясно и точно информиран относно наркотичния толеранс и риска от рецидив, включително и за прием на летална свръхдоза.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат през устата веднъж дневно като еднократна доза на интервали от 24 часа. Капсулите трябва да се поглъщат цели или друга възможност за приложение е разтваряне на съдържанието на капсулата в чаша студена вода преди приема.

Суспензията трябва да се приготвя непосредствено преди употреба, тъй като в противен случай ще се изгуби механизмът на удължено освобождаване и ще се създаде риск за пациента.

Лекарят трябва да уведоми пациентите, че пероралният прием е единствения приложим и безопасен начин на приложение на този лекарствен продукт, както и точно и ясно да ги предупреди за евентуалните рискове от интоксикация (вж. точка 4.4)

Капсулите и тяхното съдържание не трябва да се сдъвкват или смачкват, както и да не се разреждат или инжектират, тъй като в такъв случай биха могли да възникнат тежки нежелани реакции с потенциално фатален изход или локални последствия (вж. точка 4.4).

Трябва да се осигури прием на дневната доза под наблюдение (напр. в аптеката), в съответствие с Правилата за наркотични лекарствени продукти. Изключения са възможни само при спазване на последните версии на Правилата за наркотични лекарствени продукти с определени забележки по отношение на специфичните условия при употребата на морфин с удължено освобождаване.

Цели на лечението и преустановяване на употребата

Преди започване на лечение със Субститол, с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включваща продължителност и цели на лечението, както и план за края на лечението, в съответствие с насоките за управление на болката. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от лечение със Субститол, може да е препоръчително дозата да се понижава постепенно, за да се предотвратят симптомите на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката, трябва да се има предвид възможността за хипералгезия, толерантност и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението се определя в зависимост от достигане на терапевтични цели. Субститол не трябва да се използва по-дълго от необходимо.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- тежка бронхиална астма;
- тежка респираторна депресия с хипоксия и/или хиперкапния;
- паралитичен илеус

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Морфин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със:

- тежко увредена белодробна функция;
- респираторна депресия;
- кор пулмонале (белодробно сърце);
- сънна апнея;
- едновременна употреба с лекарства, които повлияват ЦНС;
- МАО инхибитори (вж. точка 4.5);
- поносимост, физическа зависимост и синдром на отнемане (вж. „Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди“ по-долу);
- психична зависимост (адикция), анамнеза за злоупотреба с алкохол и лекарства (вж. „Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди“ по-долу);
- черепна травма, вътречерепни лезии или повишено вътречерепно налягане, намалено ниво на съзнание с неизяснен произход;
- хипотония с хиповолемия;
- заболявания на жлъчните пътища;
- панкреатит;
- тежко увредена бъбречна функция;
- тежко увредена чернодробна функция;
- констипация.

При едновременната употреба на алкохол и Субститол, нежеланите ефекти на този лекарствен продукт може да се увеличат. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Остър гръден синдром (ОГС) при пациенти със сърповидно-клетъчна болест (СКБ)

Поради възможна връзка между ОГС и употребата на морфин при пациенти със СКБ, лекувани с морфин по време на вазо-оклузивна криза, внимателното наблюдение за симптоми на ОГС е наложително.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици могат да предизвикат обратима надбъбречна недостатъчност, която изисква наблюдение и прилагане на глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на надбъбречна недостатъчност могат да включват напр. гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замайване или ниско кръвно налягане.

Понижение на нивата на половите хормони и повишение на пролактина

Дългосрочната употреба на опиоидни аналгетици може да бъде свързана с понижение на нивата на половите хормони и повишение на пролактина. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.

Особени рискове при пациенти на заместително лечение

Основният риск при предозиране на опиоидните аналгетици е респираторната депресия.



Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди увеличава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациентите, при които се наблюдава ЦСА, следва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР)

Във връзка с лечението с морфин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), която може да бъде животозастрашаваща или с летален изход. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на първите 10 дни от лечението. Пациентите следва да бъдат информирани за признаците и симптомите на AGEP и да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат такива симптоми.

Ако се появят признаци и симптоми, показващи тези кожни реакции, морфинът трябва да бъде преустановен и да се обмисли алтернативно лечение.

Хепатобилиарни нарушения

Морфинът може да доведе до нарушена функция и спазъм на сфинктера на Oddi, което повишава интрабилиарното налягане и увеличава риска от поява на симптоми от страна на жлъчните пътища и панкреатит.

Риск при съпътстваща употреба на седативни лекарства, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства:

Съпътстващата употреба на морфин и седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства може да доведе до седиране, респираторна депресия, кома и смърт.

Поради тези рискове предписването на тези седативни лекарства като съпътстващо приложение трябва да бъде запазено за пациенти, за които не е възможно алтернативно лечение. Ако се вземе решение този лекарствен продукт да се предписва като съпътстващо приложение със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението да бъде възможно най-кратка. Морфин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти приемащи ЦНС депресанти (виж точка 4.5).

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. В тази връзка силно се препоръчва пациентите и грижещите се за тях лица да бъдат информирани за тези симптоми (вж. точка 4.5).

Прилагайте в намалени дози и с най-голямо внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с други наркотични средства, успокоителни и трициклически антидепресанти, както и с МАО-инхибитори (вж. също така точка 4.2)

МАО инхибитори

Морфин трябва да се прилага с внимание при пациенти, които приемат МАО инхибитори или които са приемали в рамките на предходните две седмици.

Перорална терапия с антитромбоцитни инхибитори на P2Y12

През първия ден от едновременното лечение с инхибитори на P2Y12 и морфин е наблюдавана намалена ефикасност на лечението с инхибитор на P2Y12 (вж. точка 4.5).

- При употреба на морфин съществува потенциал за злоупотреба, подобен на други силни опиоидни агонисти, и той трябва да се използва със специално внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства. Субститол трябва да бъде прилаган с особено внимание при пациентите с история на злоупотреба с алкохол или лекарства. Злоупотребата с перорални



парентерално, може да доведе до сериозни нежелани реакции, в това число и фатални последици.

- Пациентът трябва да бъде предупреден, че употребата на **алкохол, нелегални наркотични вещества, други депресанти на централната нервна система (напр. бензодиазепини или хипнотици) или други заместващи агенти**, може да доведе до **смърт поради спиране на дишането**, в резултат на потискане на дихателния процес.
- По време на заместителната терапия е необходимо провеждане редовни изследвания на урината (вкл. качествени тестове), за наличие на барбитурати, метаквалон и бензодиазепини, както и за кокаин и амфетамини и техните метаболити; виж също така приложим вариант на Правилата за наркотични продукти.
- При използване на високи дневни дози (напр. 800 mg) трябва, при необходимост, да се следи много внимателно за поява на соматични и психични прояви.
- При лечение с по-високи дози трябва да се изключи възможността за отклоняване на част от дозата (напр. посредством строг контрол по отношение предписването на лекарствения продукт) – в тази насока трябва да се спазват специалните изисквания на Правилата за наркотични продукти по отношение на морфин.
- Морфинът може да понижи прага на припадъците при пациенти с епилепсия.
- Особено при високи дози, може да се появи хипералгезия, която не се повлиява от допълнително увеличаване на дозата морфинов сулфат. Може да се наложи намаляване на дозата на морфиновия сулфат или смяна на опиоида.
- Пациенти, на които им предстои операция докато са на лечение със Субститол (в зависимост от вида на приложената хирургична и анестезиологична процедура), трябва да бъдат внимателно проследени в пост-оперативната фаза (напр. за развитие на респираторна депресия), поради характеристиката на удължено освобождаване на морфин.
- Опиоидите могат да повлияят хипоталамо-хипофизно-надбъбречната или -гонадната ос. Някои видими промени включват увеличение на серумния пролактин и намаление на плазмените кортизол и тестостерон. Тези хормонални промени могат да се манифестират с клинични симптоми.
- Рифампицин може да намали плазмените концентрации на морфин. Аналгетичният ефект на морфина трябва да се наблюдава и дозите морфин да се коригират по време и след лечение с рифампицин.

Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократно приложение на опиоиди като например Субститол може да се развият толеранс и физическа и/или психическа зависимост.

Многократната употреба на морфин може да доведе до разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (*Opioid Use Disorder, OUD*). По-високата доза и по-дългата продължителност на лечението с опиоид може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на този лекарствен продукт може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя/сестри) за разстройство, дължащо се на употребата на вещества (включително злоупотреба с алкохол), при лица, понастоящем използващи тютюневи продукти или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и личностни разстройства).

Преди започване на лечение със Субститол и по време на лечението с пациента трябва да се обсъдят целите на лечението и схема за преустановяване на лечението (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Ако се появят такива признаци, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.



Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на поведение, свързано със засилено търсене на лекарството (напр. Търсене на лекаря за по-ранно изписване на лекарството). Това включва установяване на съпътстваща употреба на опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Използването на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитието на физическа и/или психическа зависимост или толерантност. Рискът се увеличава с увеличаването на продължителността на времето на употреба и с прилагането на по-високи дози на лекарството. Симптомите могат да бъдат сведени до минимум чрез корекция на дозата или лекарствената форма и постепенно преустановяване на приема на морфин. За отделните симптоми вижте точка 4.8.

Рискове от злоупотреба

Трябва да се имат предвид рисковете за злоупотреба с приложението на лекарствения продукт (напр. венозно инжектиране на разтворена капсула от страна на пациента).

Капсулите или съдържанието им трябва да се поглъщат цели и не трябва да се чупят, дъвчат, разтварят или разтрошават, тъй като съдвкването или разтрошаването на морфинови пелети води до бързо освобождаване и абсорбция на потенциално фатална доза морфин (вж. точка 4.9).

Лекарственият продукт не се препоръчва за предоперативно приложение или през първите 24 часа след операция.

Евентуални последствия при инжектиране на разтворено съдържание на капсулата

- смърт поради спиране на дишането при много бърза абсорбция.
- реакции на свръхчувствителност (понижаване на периферното кръвно налягане, което води до циркулаторен шок)
- локални реакции като тромбофлебит, абсцес на мястото на приложение
- системни реакции като тромбоемболизъм прогресиращ до белодробна емболия; бактериемия, вкл. сепсис и ендокардит
- отлагания на неорганични помощни вещества в ретикуло-ендотелната система, които водят до възникване на грануломи от чужди тела

Евентуални последствия при многократно интравенозно инжектиране на съдържащи талк смеси (напр. разтворено съдържание на капсулата)

- белодробна талкова грануломатоза с прогресираща диспнея, вкл. белодробна хипертония и летален изход
- отлагания на талк в очите с очни увреждания вследствие микроемболизъм, неоваскуларизация и частично отлепване на ретината; отбелязани са и случаи на макуларна фиброза със загуба на зрението
- хронични възпалителни заболявания на черния дроб и бъбреците

Болки и/или съпътстващи нарушения по време на заместителната терапия

- аналгетичният ефект на морфин може да замъгли симптомите на евентуални съпътстващи заболявания. При необходимост, пациентите трябва да бъдат предупредени за подобна възможност и адекватно наблюдавани.
- В някои случаи със соматични заболявания е необходимо прилагане на допълнителни аналгетични продукти за овладяване на болката (възможно е да се наложи лечение в специализирано отделение).
- Приемът на Субститол, както и на другите морфинови лекарствени продукти, трябва да се преустанови 24 часа преди провеждане на хирургичната интервенция при пациенти, при които трябва да се проведе хордотомия или друга операция за облекчаване на болката. След операцията, дозата на този лекарствен продукт трябва да се титрира.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства:

Съпътстващата употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства повишава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния депресивен ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността при съпътстваща употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

Морфинът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които едновременно получават други потискащи централната нервна система вещества като, но без да се ограничават до: други опиоиди, габапентиноиди, като габапентин или прегабалин, анксиолитици, хипнотици и седативи (включително бензодиазепини), антипсихотици, други успокоителни, антидепресанти, общи анестетици (включително барбитурати), фенотиазини, и алкохол. Ако тези лекарства се приемат в комбинация с обичайните дози морфин, могат да възникнат ефекти на взаимодействие, водещи до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация или кома.

Комбинацията с **бензодиазепини** също така потенцира потискането на дихателния център с риск от спиране на дишането. По тази причина, бензодиазепини трябва да бъдат допълнително назначавани само при строги показания, а подобна комбинация трябва да се избягва при пациенти, при които е налице риск от злоупотреба (вж. точка 4.4).

Необходим е продължителен контрол относно нелегална употреба на бензодиазепини.

Лекарствените продукти с **антихолинергично действие** (напр. психофармацевтици, антихистаминови препарати, лекарствени продукти за лечение на Паркинсонова болест), биха могли да потенцират антихолинергичните странични ефекти на наркотиците (напр. запек, сухота в устата, микционни смущения).

Морфин не трябва да се приема едновременно с **моноаминоксидазни инхибитори (МАОИ)** или в рамките на две седмици след преустановяването на лечение с такива. Възможна е поява на животозастрашаващи лекарствени взаимоотношения по отношение на централната нервна система, дихателната и циркулаторна функции.

Комбинирани опиоидни агонисти/антагонисти (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) не трябва да се прилагат на пациенти, лекувани с чисти опиоидни агонисти.

Циметидин потиска метаболизма на морфина.

Рифампицин индуцира CYP3A4 в черния дроб, като по този начин увеличава метаболизма на морфин, кодеин и метадон. По този начин ефектът на тези опиоиди се намалява или се противодейства.

Наблюдава се забавена и намалена експозиция на перорална антитромбоцитна терапия с инхибитор на P2Y₁₂ при пациенти с остър коронарен синдром, лекувани с морфин. Това взаимодействие може да бъде свързано с намален стомашно-чревен мотилитет и да се прилага за други опиоиди. Клиничното значение е неизвестно, но данните показват потенциала за намалена ефикасност на инхибитора на P2Y₁₂ при пациенти, които приемат едновременно морфин и инхибитор на P2Y₁₂ (вж. точка 4.4). При пациенти с остър коронарен синдром, при които морфинът не може да бъде задържан и бързото инхибиране на P2Y₁₂ се счита за решаващо, може да се помисли за използването на парентерален инхибитор на P2Y₁₂.

Едновременното приложение на морфин и антихипертензивни лекарства може да увеличи хипотензивните ефекти на антихипертензивни средства или други лекарства с хипотензивни ефекти.



Тъй като няма данни отнасящи се за едновременно приложение на морфин с **ритонавир**, а този продукт индуцира чернодробните ензими, които участват в глюкуронизацията на морфина, поради което е възможно понижаване на плазмените концентрации на последния.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че морфин може да намали фертилитета (вж. точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“).

Бременност

По принцип, при бременни може да се провежда заместителна терапия само в специални случаи и при определени обстоятелства. Трябва да се спазват специалните условия на Наредбата за наркотични вещества по отношение употребата на морфин.

Прилагането на този лекарствен продукт трябва по възможност да се избягва по време на бременност и кърмене.

Новородените, чиито майки са получавали опионидни аналгетици по време на бременността, трябва да се наблюдават за признаци на синдром на отнемане (абстиненция) при новороденото. Лечението може да включва опиоидно и поддържащо лечение.

Поради опасността от потискане на дишането на новороденото, не се препоръчва използване на продукта по време на раждане. По време на бременността е възможно предписване на морфин, само в случай, че потенциалните ползи категорично превишават евентуалните рискове по отношение на нероденото дете.

Морфинът може да удължи или съкрати раждането. Децата родени от майки приемали наркотици по време на бременността, трябва по време на раждането да бъдат внимателно следени за прояви на потискане на дишането или на симптоми на отнемане и при необходимост да се приложи специфичен антагонист на опиата.

Кърмене

Морфинът преминава в майчиното мляко. По време на кърмене не се препоръчва употребата на Субститол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Морфинът може да промени в значителна степен способностите за шофиране или работа с машини. Ако са засегнати възприемчивостта и реакциите на пациентите, те не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В зависимост от използваната доза, морфинът предизвиква потискане на дишането и седиране, изразени в различна степен, от лека умора до сънливост.

Най-често отбелязваните нежелани лекарствени реакции на морфина включват запек и гадене. Запекът трябва да се третира профилактично с използване на лаксативни средства. Гаденето и повръщането може да се контролират с антиеметици.

Появата на нежелани лекарствени реакции зависи от толерантността на пациента към наркотици. Обикновено, те се изявяват по-често при пациенти, които не са свикнали с употребата на опиати.



Нежеланите лекарствени реакции изброени по-долу са класифицирани по телесна система съответно на тяхната честота. Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя, като:

Много чести ($\geq 1/10$ от лекуваните пациенти)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$ от лекуваните пациенти)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ от лекуваните пациенти)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ от лекуваните пациенти)

Много редки ($< 1/10\,000$ от лекуваните пациенти)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система

Нечести: свръхчувствителност

С неизвестна честота: анафилактични реакции, анафилактоидни реакции

Психични нарушения

Чести: обърканост, безсъние, нарушения на съня

Нечести: възбуда, халюцинации, нарушения на мисловния процес, промени в настроението

С неизвестна честота: зависимост

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие, неволеви мускулни контракции, сомнолентност

Нечести: гърчове, хипертония, парестезии, синкоп.

Много редки: миоклонус.

С неизвестна честота: алодиния, хипералгезия (вж. точка 4.4), хиперхидроза

Нарушения на очите

Нечести: нарушения на зрението

Много редки: треперене на очите, замъглено зрение, двойно виждане

С неизвестна честота: миоза

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж

Сърдечни нарушения

Нечести: клинично значимо понижаване на кръвното налягане и сърдечната честота, палпитации, обща слабост прогресираща до загуба на съзнание и сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: хипотония, зачервяване на лицето

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: белодробен оток, респираторна депресия, бронхоспазм

Много редки: диспнея

С неизвестна честота: намалена кашлица, синдром на централна сънна апнея

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, запек

Чести: коремна болка, анорексия, сухота в устата, повръщане

Нечести: илеус, промяна на вкуса, диспепсия



С неизвестна честота: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишаване на чернодробните ензими

С неизвестна честота: болка в областта на жлъчния мехур, спазъм на сфинктера на Oddi

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване, обрив

Нечести: уртикария

С неизвестна честота: остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: мускулни спазми, мускулна ригидност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задържане на урината

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: аменорея, намалено либидо, еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, умора, неразположение, сърбеж

Нечести: периферни отоци

С неизвестна честота: поносимост към лекарството, синдром на отнемане на лекарството (абстиненция), синдром на отнемане при новородено

Описание на избрани нежелани реакции

Лекарствена зависимост и синдром на отнемане (абстиненция)

Многократната употреба на Субститол може да доведе до лекарствена зависимост, дори и при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Употребата на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитие на физическа и/или психическа зависимост или толерантност. Абстинентен синдром може да се предизвика при внезапно спиране на приложението на опиоиди или ако се приложат опиоидни антагонисти, или понякога може да настъпи между приемите. Относно лечението, вижте точка 4.4.

Физиологичните симптоми на отнемане включват: болки в тялото, тремор, синдром на неспокойните крака, диария, абдоминални колики, гадене, грипоподобни симптоми, тахикардия и мидриаза. Психичните симптоми включват дисфорично настроение, тревожност и раздразнителност. При лекарствена зависимост често е налице и „силно желание за лекарството“.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Признаците на остро предозиране с морфин са респираторна депресия, сънливост, задълбочаваща се до ступор или кома, аспирационна пневмония, точковидни зеници, рабдомиолиза, прогресираща до бъбречно увреждане, скеленто-мускулна слабост, брадикардия, хипотензия и смърт. Смърт може да настъпи поради дихателна недостатъчност.

Особено важно е да се поддържа спонтанно дишане. Чистите опиоидни антагонисти са специфични антидоти при симптоми на опиоидно предозиране. При необходимост трябва да се предприемат други поддържащи мерки.

Разчупването на капсулата и приема на нейното съдържание, което е с удължено освобождаване и нейното инжектиране, предизвиква незабавно освобождаване на морфина, което може да доведе до фатално предозиране.

При предозиране с морфин е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.

Лечение

Трябва да се обърне преди всичко внимание на дихателните пътища на пациента - мониториране на дишането, или провеждане на командно дишане.

Показана е стомашна промивка, проведена до 4 часа след приема на лекарствения продукт с удължено освобождаване с оглед отстраняване на неабсорбираното количество.

Чистите опиатни антагонисти са специфичните антидоти срещу ефектите на наркотичното предозиране. При необходимост, трябва да се приложат други поддържащи мероприятия.

В случай на тежко предозиране се прилагат интравенозно 0,8 mg налоксон. При необходимост дозата се повтаря през интервали от 2-3 минути или се прилага посредством инфузия на 2 mg в 500 ml физиологичен серум или 5% декстроза (0,004 mg/ml).

При по-леки случаи на предозиране се прилагат интравенозно 0,2 mg налоксон, след което се аплицират по 0,1 mg на всеки 2 минути, докато е необходимо.

Дозировката на опиатния антагонист да е единична доза е 0,01 mg/kg телесно тегло.

Бързината на инфузията трябва да бъде съобразена с приложените предшестващите болусни дози и в съответствие с повлияването на пациента.

Тъй като продължителността на ефекта на налоксон е сравнително кратка, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван до възстановяване на спонтанното дишане. При по-нататъшното лечение на предозирането трябва да се има предвид, че от капсулите се отделя морфин до 24 часа.

Налоксон не трябва да се прилага при отсъствие на клинично значими признаци на потискане на дишането и циркулацията поради предозиране с морфин. Налоксон трябва да се прилага внимателно при хора, за които е известно или се предполага, че е налице физическа зависимост от морфин. В тези случаи внезапното или пълно неутрализиране на наркотичните ефекти може да ускори появата на остър синдром на отнемане.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Природни опиевни алкалоиди, АТС код: N02AA 01

Механизъм на действие

Морфинът е опиоиден агонист без антагонистично действие. Той действа на опиатните рецептори в ЦНС, особено по отношение на μ -рецепторите и в по-малка степен по отношение на κ -рецепторите. Счита се, че μ -рецепторите медираат супраспиналната аналгезия, потискането на дишането и еуфорията, а κ -рецепторите гръбначно-мозъчната аналгезия, миозата и седативния ефект. Морфинът действа директно върху нервния сплит в чревната стена и причинява констипация.

При заместителна терапия, т.е. при редовно прилагане на морфин с контролирано освобождаване, се намалява нуждата на наркозависимите от нелегални опиати, което има положителен ефект по отношение на нарушените нервно-ендокринни функции.

Не са провеждани клинични изследвания върху намаляването на дозата и постепенното преустановяване на заместителната терапия със Субститол.

Фармакодинамични ефекти

Централна нервна система

Принципният ефект с терапевтично значение на морфина са аналгезията и седирането (напр. сънливост и анксиолиза).

Морфинът потиска дишането посредством директно действие върху дихателния център в мозъка.

Морфинът потиска кашличния рефлекс посредством директен ефект върху кашличния център в медулата. Противокашличният ефект може да се прояви при дози по-ниски от тези, които обикновено са необходими за постигане на аналгетичен ефект.

Морфинът може да предизвика миоза, дори при пълна тъмнина. Точковидните зеници са свидетелство за предозиране, но не са патогномонични (напр. подобен ефект може да се наблюдава при лезии на Варолевия мост от хеморагичен или исхемичен произход). При свързана с предозиране хипоксия, може по-често да се отбележи изразена мидриаза, отколкото миоза.

Гастроинтестинален тракт и гладка мускулатура

Морфинът предизвиква намаляване на мотилитета и повишаване на тонуса на гладката мускулатура на стомаха и дванадесетопръстника. Храносмилането в тънките черва е забавено и броят на пропульсивните контракции е намален. Броят на пропульсивните перисталтични вълни в дебелото черво е намален, а тонусът повишен до степен на спазъм, което води до запек.

По принцип, морфинът повишава тонуса на гладката мускулатура, особено на сфинктера на гастроинтестиналния тракт и жлъчните пътища. Морфинът може да предизвика спазъм на сфинктера на Оди, което да доведе до повишаване на интрабилиарното налягане.

Сърдечно-съдова система

Морфинът може да предизвика освобождаване на хистамин, с или без периферна вазодилатация. Евентуалните прояви на хистаминово освобождаване, с или без периферна вазодилатация, може да включват сърбеж, зачервяване на кожата на лицето, зачервяване на очите, запотаване или ортостатична хипотония.

Ендокринна система



Виж точка 4.4.

Други фармакологични ефекти

При проведени *in vitro* и при опитни животни проучвания, са установени различни ефекти на опиоидите от естествен произход, като морфина, по отношение на имунната система. Клиничното значение обаче е неизвестно.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Морфинът се абсорбира бързо от капсулите и претърпява изразен first-pass ефект. Относителната бионаличност след орален прием на морфин е около 32% (27-36%). Абсорбцията на морфина от този лекарствен продукт се повлиява в значителна степен от храната. Върхови плазмени нива обикновено се достигат за около 2-6 часа след перорално приложение като се поддържат ефективни плазмени концентрации за целия 24 часов интервал на дозиране. Бионаличността е пълна в сравнение с тази при еквивалентна доза перорален разтвор с незабавно освобождаване или морфин таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Фармакокинетиката на морфина е линейна в широк диапазон от дозировки. Свързването на морфина с плазмените протеини е около 30%, разпределението в тъканите е ниско (V_d е приблизително 3 l/kg). Морфинът преминава през плацентарната бариера и в майчиното мляко.

Биотрансформация Главната метаболитна трансформация е глюкуронидиране до морфин-3-глюкуронид (около 60%) и в по-малка степен до морфин-6-глюкуронид (около 30%). Морфин-6-глюкуронид демонстрира агонистичен ефект спрямо опиоидните рецептори, докато морфин-3-глюкуронид се свързва здраво с тях. Плазмените нива (преценени с AUC) на морфин-3-глюкуронид са около 8 части, а на морфин-6-глюкуронид приблизително 1,5 части от морфина. Морфинът също се метаболизира в бъбреците и чревната мукоза.

Елиминиране

Полуживотът на елиминация на венозно инжектирания морфинов сулфат е 1,7-4,5 часа. Кръвните нива след перорално приложение на морфин намаляват с (виртуален) полуживот от около 16 ± 5 часа (при приета доза от 400 mg Субститол, след 24 часа кръвните нива на морфина достигат ниво от около 60 ng/ml).

Около 90% от морфина се излъчва под форма на метаболити (морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид), предимно през бъбреците и само минимално количество с жлъчката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност

Не са провеждани регулаторни проучвания за оценка на мутагенния потенциал на морфин.

В литературни публикации, морфин е бил оценен като мутагенен *in vitro* увеличавайки ДНК фрагментацията в човешки Т-клетки. Морфин е бил докладван като мутагенен в *in vivo* микронуклеарен анализ при мишки и позитивен за индукцията на хромозомни аберации в сперматидите на мишки и в мишите лимфоцити. Механистически проучвания предполагат, че *in vivo* кластогенните ефекти на морфин, съобщавани при мишки могат да бъдат свързани с увеличените нива на глюкокортикоиди, причинявани от морфин в този биологичен вид. В противовес на положителните находки, *in vitro* проучвания описани в литературата също показват че морфина не причинява хромозомни аберации в човешки левкоцити или трансгенни алелни летални мутации при *Drosophila*.



Канцерогенност

Не са провеждани регулаторни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на морфин.

Репродуктивна токсичност

В проучване, описано в литературата, женски мишки, лекувани интраперитонеално с до 15 mg/kg/ден морфин преди чифтосване, до 30 mg/kg/ден по време на бременността и до 40 mg/kg/ден след раждането, са показали понижен фертилитет на майките и увеличен брой на мъртвородените, и намален разтеж, симптоми на морфиново отнемане и подтискане на производството на сперма в живото потомство.

При мъжки плъхове се съобщава за намален фертилитет и хромозомно увреждане на гаметите

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидрогенирано растително масло, макрогол 6000, талк, магнезиев стеарат.

Капсули: желатин (съдържащ натриев додецил сулфат) и оцветители:

- за 200 mg: железен оксид черен и жълт (E 172), титанов диоксид (E 171).

Печатарско мастило: шелак, железен оксид черен (E 172), пропилен гликол.

6.2 Несъвместимости

Суспензия от пелетите с удължено освобождаване трябва да се приготвя само в студена вода.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери в картонена кутия.

Съдържание: 28 и 30 капсули

Възможно е да не се предлагат всички големина на опаковката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.



Wiedner Gürtel 13 Turm 24, OG 15
1100 Wien
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Субститол 200 mg: 20030414

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ

Дата на първо разрешаване: 11 юли 2003 г.

Дата на последно подновяване: 16 февруари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

