

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Morphine Teva 10 mg film-coated prolonged release tablets /Морфин Тева 10 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване

Morphine Teva 30 mg film-coated prolonged release tablets /Морфин Тева 30 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване

Morphine Teva 60 mg film-coated prolonged release tablets /Морфин Тева 60 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване

Morphine Teva 100 mg film-coated prolonged release tablets /Морфин Тева 100 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа съответно:

Морфинов сулфат пентахидрат 10 mg (*Morphine sulphate pentahydrate*), отговарящ на 7,5 mg морфин.

Морфинов сулфат пентахидрат 30 mg (*Morphine sulphate pentahydrate*), отговарящ на 22,5 mg морфин.

Морфинов сулфат пентахидрат 60 mg (*Morphine sulphate pentahydrate*), отговарящ на 45 mg морфин.

Морфинов сулфат пентахидрат 100 mg (*Morphine sulphate pentahydrate*), отговарящ на 75 mg морфин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с удължено освобождаване

10 mg: сиво-розови, филмирани таблетки с надпис "10"

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

60 mg: розови филмирани таблетки с надпис "60"

100 mg: почти бели филмирани таблетки с надпис "100"

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
КЪМ РУ 11-3777-80 17.12.08
27/25.11.08

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на силна болка, особено болка при ракови заболявания и следоперативна болка.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване са за перорално приложение и трябва да бъдат поглъщани цели с някаква течност. Таблетките с удължено освобождаване Морфин Тева не трябва да се чупят или разтварят преди приложение. Разтварянето или счупването им ще наруши механизма на удължено освобождаване и ще доведе до бързо освобождаване на морфин, което може да предизвика до значими нежелани реакции.

Лечението започва с титриране на дозата с лекарствен продукт, съдържащ морфин с незабавно освобождаване (таблетки или разтвор) до достигане на доза, която осигурява адекватен контрол на болката. След това пациентът преминава на еквивалентна дневна доза морфинов сулфат таблетки с удължено освобождаване. Болката, която не може да бъде овладяна по този начин трябва да бъде лекувана с морфин с незабавно освобождаване.



Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване трябва да се прилага на интервали от 12 часа. Дозата зависи от силата на болката, възрастта на пациента и анамнестични данни относно предшестваща нужда от обезболяващи.

***Възрастни и юноши над 12 годишна възраст, след начална терапия с конвенционална форма на морфин***

При нормални обстоятелства, пациентите със силни болки започват лечението с 10 – 30 mg морфинов сулфат на всеки 12 часа; пациентите с по-ниско телесно тегло се нуждаят от по-ниска начална доза.

Пациенти със силна болка, неконтролируема с по-слаби опиоиди (напр. дихидро-кодеин) трябва да получат начална доза от 30 mg морфинов сулфат на всеки 12 часа; пациентите с по-ниско телесно тегло се нуждаят от по-ниска начална доза. За пациенти в старческа възраст, които може да са почувствителни към морфин, за пациенти с по-ниско телесно тегло, за такива с хипотиреоидизъм и пациенти със значително нарушена бъбречна или чернодробна функция е подходяща начална доза от 10 mg дневно (вж. т. 4.4 и 5.2).

Нарастване силата на болката ще доведе до увеличаване на дозата на морфина. Повишаване на дозата с 30–50% е достатъчно. Точната доза за всеки отделен пациент е тази доза, която е достатъчна за контрол на болката без или с поносими нежелани ефекти за целия 12-часов период.

Пациентите, получаващи Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване вместо парентерално прилаган морфин трябва да бъдат лекувани с повишено внимание, на базата на индивидуалната чувствителност, което означава че необходимата им дневна доза не трябва да се надценява. Като резултат от заместването, може да има намаляване на аналгезиращия ефект. Нормално е необходимо 100% повишаване на дневната доза спрямо дозата на парентерално прилагания морфин.

Трябва да бъде подчертано, че пациенти веднъж титрирани до една ефективна доза на някое опиоидно лекарство не трябва да бъдат прехвърляни на друго морфин-съдържащо лекарство (с продължително или удължено освобождаване) или друг наркотичен аналгетик без ново титриране на дозата и клинична оценка. В противен случай продължителността на клиничният ефект не може да бъде гарантирана.

***Деца на и над 6 годишна възраст***

Препоръчва се начална дневна доза от 0,2 – 0,8 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа с адаптиране на дозата, както и при възрастните.

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

***Специални популации от пациенти***

При пациенти в старческа възраст, пациенти с хипотиреоидизъм и пациенти със значително нарушение на бъбречната или чернодробната функция се препоръчва по-ниска начална доза. (вж.т.5.2).

***Постоперативна болка***

Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване не се препоръчват по време на първите 24 часа след оперативна интервенция или до възстановяване на нормалната функция на червата. По преценка на лекаря може да се използват следните дозови схеми:

- Пациенти под 70 kg: 20 mg на всеки 12 часа
- Пациенти над 70 kg: 30 mg на всеки 12 часа
- Пациенти в старческа възраст: препоръчва се по-ниска доза
- Деца: приложението не се препоръчва.

**4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към морфин или към някое от помощните вещества на Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване



- Деца под 6 годишна възраст, тъй като поглъщането на цели таблетки изисква орофарингеален контрол
- Потискане на дишането
- Обструктивни заболявания на дихателните пътища
- Конвулсивни разстройства
- Травма на главата
- Повишено вътречерепно налягане
- Паралитичен илеус
- “Остър корем”
- Забавено изпразване на стомаха
- Остро чернодробно заболяване
- След-оперативна интервенция на жлъчния мехур и жлъчните пътища
- 24 часа преди хордотомия
- Едновременно приложение на MAO инхибитори или в рамките на 2 седмици след преустановяване на приложението им
- Едновременна употреба на агонисти или антагонисти на морфина (вж. т. 4.5)
- Зависимост от алкохол или хипнотици.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Да се използва с повишено внимание при пациенти с наркотична зависимост и при пациенти с хипотиреоидизъм с хиповолемиа, нарушения на съзнанието, заболявания на билиарния тракт, жлъчни или бъбречни колики, панкреатит, обструктивни и възпалителни заболявания на червата, хипертрофия на простатната жлеза и адренална недостатъчност.

Предоперативното приложение на Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва.

Ефектите на морфина са причина за злоупотреба и при редовна неподходяща употреба може да доведат до зависимост. Това обаче не е голям проблем при лечението на пациенти със силни болки. След приложение на терапевтични дози в продължение на 1-2 седмици може да се развие физическа и психическа зависимост. Ежедневната употреба при пациенти с хронична болка намалява риска от психическа и физическа зависимост и не е голям проблем при лечението на болни със силни болки. Има изолирани случаи на развитие на зависимост 2 -3 дни след започване на терапията. Рискът може да бъде намален чрез спазване на строго определена схема на приложение. Внезапното прекъсване на лечението след продължително приложение обаче може да предизвика синдром на отнемане в рамките на няколко часа. Синдромът обикновено достига своя максимум 36–72 часа след прекратяване на лечението с морфин.

Съществува кръстосана толерантност с други опиоиди.

При възникване или съмнение за паралитичен илеус, употребата на Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде незабавно преустановена.

Както и всички морфин-съдържащи препарати Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване трябва да се използват с повишено внимание пост-оперативно и след коремни операции, тъй като морфинът нарушава тънкочревния мотилитет. Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване може да се използва отново, само когато лекарят е убеден в нормалното функциониране на червата.

При пациенти в старческа възраст, пациенти с хипотиреоидизъм и пациенти със значително нарушена бъбречна или чернодробна функция се препоръчва намаляване на дозата (вж.т.5.2).

Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване от 10, 30 и 60 mg съдържат лактоза монохидрат. Те не трябва да се предписват на пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Морфин Тева, таблетки с удължено освобождаване от 30 mg съдържат оцветител Е124, който може да предизвика алергични реакции.



Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване от 60 mg съдържат оцветител E110 и E124, които може да предизвикат алергични реакции.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Морфин потенцира ефектите на транквилизатори, анестетици, хипнотици, седативи, алкохол, мускулни релаксанти и антихипертензивни медикаменти. Симетидин инхибира метаболизма на морфин. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Известно е, че MAO инхибиторите взаимодействат с наркотичните аналгетици и това води до възбуда или потискане на централната нервна система с хипертонична или хипотонична криза.

Рифампицин индуцира метаболизма на перорално приложения морфин в голяма степен и затова може да са необходими по-високи дози.

Кломипрамин и амитриптилин усилват аналгетичния ефект на морфин, което частично може да се дължи на повишената бионаличност. Може да се наложи промяна на дозата.

Комбинацията с агонисти или антагонисти на морфин (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) е противопоказана, тъй като конкурентивната блокада на рецепторите може да предизвика намаляване на аналгетичния ефект с риск от възникване на синдром на отнемане (вж. т. 4.3).

#### 4.6 Бременност и кърмене

Морфинов сулфат не се препоръчва по време на бременност, тъй като проучванията при животни показват увреждане на поколението. Морфинов сулфат не се препоръчва по време на раждане, поради риск от респираторен дистрес синдром при новороденото. Морфинов сулфат трябва да се използва по време на бременност само, ако потенциалните ползи за майката надхвърлят възможния риск за плода. Не се препоръчва приложението му на кърмещи майки, тъй като морфин се екскретира в кърмата. Ако майката е била на хронично лечение може да се наблюдава синдром на отнемане при новороденото.

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

Употребата на морфин може да предизвика намаляване на способността за реакция и концентрация. Способността за шофиране и работа с машини може да бъде понижена. Това трябва да се очаква особено в началото на лечението, при повишаване на дозата и в комбинация с алкохол или други лекарства със седативно действие.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### **Нарушения на имунната система:**

*Редки (0,1% или по-редки, но повече от 0,01%)*

Анафилактични и анафилактоидни реакции. Морфин може да предизвика освобождаване на хистамин, който е отговорен за възникването на реакции като уртикария и пруритус.

##### **Психични нарушения**

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Объркване, възбуда, седация, промени в настроението и халюцинации.

##### **Нарушения на нервната система**

*Чести (10% или по-малко, но повече от 1%)*

Сънливост.

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Световъртеж и главоболие.



*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*  
Безсъние и повишено вътречерпно налягане.

#### **Нарушения на очите**

*Чести (10% или по-малко, но повече от 1%)*

Миоза.

*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*

Замъглено зрение.

#### **Сърдечни нарушения**

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Палпитации.

*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*

Брадикардия и тахикардия.

#### **Съдови нарушения**

*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*

Понижение на артериалното налягане.

#### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения.**

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Потискане на дишането и бронхоспазъм.

*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*

Пристъпи на бронхиална астма при чувствителни пациенти.

#### **Стомашно-чревни нарушения.**

*Чести (10% или по-малко, но повече от 1%)*

Гадене, повръщане и запек. При поява на гадене и повръщане Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване, ако е необходимо, може да се комбинира с антиеметици. Констипацията може да се лекува с подходящи лаксативни средства.

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Сухота в устата, колики.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Изпотяване и зачервяване на лицето.

*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*

Студени тръпки.

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

*Нечести (1% или по-малко, но повече от 0,1%)*

Колики, ретенция на урината и спазъм на жлъчните или пикочните пътища.

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*Редки (0,1% или по-малко, но повече от 0,01%)*

Астения, синкоп.

## **4.9 Предозиране**

Проявите на морфинова интоксикация и предозиране са точковидни зеници, потискане на дишането и хипотония. В по-тежки случаи могат да се появят циркулаторна недостатъчност и задълбочаваща се кома. Допълнително може да се появят тахикардия, световъртеж, хипотермия, мускулна хипотония, при деца са наблюдавани генерализирани гърчове.

Лечение на предозирането с морфин:



От особена важност е осигуряване проходимост на дихателните пътища и асистирана или контролирана вентилация.

В случай на тежко предозирание се препоръчва интравенозното приложение на налоксон. Препоръчително е приложението на 0,4-0,8 mg налоксон интравенозно. Ако е необходимо тази инжекция може да бъде повторена през интервали от 2-3 минути или да се приложи под формата на интравенозна инфузия на 2 mg в 500 ml физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза (0,004 mg/ml). Скоростта на инфузията трябва да е съобразена с предварително приложената болус-доза и с реакцията на пациента към нея. Тъй като продължителността на действие на налоксона е сравнително кратка, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван до възстановяване на спонтанното дишане. Морфин Тева филмирани таблетки с удължено освобождаване доставят на организма морфин непрекъснато и го добавят към наличното вече в тялото количество, за период от 12 часа или повече след приложението. Затова лечението на предозирането с морфин трябва да бъде съобразено с този факт.

Налоксон не трябва да се прилага при отсъствие на клинично значимо потискане на дишането или общата циркулация, като резултат на предозирание на морфина. Налоксон трябва да се прилага с повишено внимание на хора, за които е известно или се подозира, че имат физическа зависимост от морфин. В такива случаи внезапно или пълно блокиране на ефектите на опиатите може да доведе до остър синдром на отнемане.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: опиоиди, АТС код: N02A A01

Морфин е агонист на опиатните рецептори в централната нервна система, главно  $\mu$ -рецепторите и в по-малка степен за  $\kappa$ -рецептори. Благодарение на удълженото освобождаване аналгетичния ефект се поддържа за приблизително 12 часа.

Счита се, че  $\mu$ -рецепторите са ангажирани в супраспиналната аналгезия, потискането на дишането и еуфорията, а  $\kappa$ -рецепторите са отговорни за спиналната аналгезия, миозата и седацията.

Морфин има директен ефект върху нервните плексуси в чревната стена, което е причина за констипация. При пациенти в старческа възраст аналгетичният ефект на морфин е по-силно изразен.

Други ефекти на морфина върху централната нервна система са гадене, повръщане и освобождаване на антидиуретичен хормон.

Депресивния ефект на морфина върху дишането може да доведе до дихателна недостатъчност при пациенти с намален дихателен капацитет в следствие на белодробно заболяване или употреба на други лекарствени продукти.

Ефектите на морфин може да се усилят при пациенти с енцефалит.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Максималната плазмена концентрация се достига приблизително 2 часа след приложението. След перорално приложение се наблюдава силно изразен и вариабилен ефект на първо преминаване (*first pass*). Бионаличността на морфин е 30%, като варира между 10 и 50%. Бионаличността на морфин може да нарасне при пациенти с чернодробен карцином.  $T_{max}$  на морфин не се променя, когато таблетките се приемат с храна. Едновременното приложение с храна няма ефект върху фармакокинетиката.

Морфин се екскретира главно чрез метаболизъм. В черния дроб морфина се превръща в неактивния метаболит морфин-3-глюкоронид и в активния метаболит морфин-6-глюкоронид, който има по-силен ефект от морфина.

Метаболитите се екскретират главно с урината (90% за 24 часа). Морфинът и неговите метаболити влизат в ентеро-хепаталната циркулация. Приблизително 80% се излъчват с жлъчката в изпражненията. Терминалният полу-живот на морфин след прилагане на морфинов сулфат, таблетки



с удължено освобождаване е 8 – 11 часа. Приблизително 20-30% от морфина се свързва с плазмените протеини.

Обемът на разпределение е 1–3,8 l/kg. Фармакокинетичните свойства на морфина не зависят от дозата. Плазмените нива на активния морфин-6-глюкоронид може подчертано да се повишат при пациенти с понижена бъбречна функция.

Морфин-6-глюкоронид преминава кръвно-мозъчната бариера.

Морфин преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Експерименталните проучвания са показали, че морфинов сулфат индуцира хромозомни аберации при животни, както в соматичните, така и в герминативните клетки. Може да се очаква генотоксичен потенциал. Дългосрочни проучвания при животни по отношение карциногенния потенциал на морфинов сулфат не са провеждани. Няколко проучвания са показали, че морфин може да стимулира туморния растеж.

В проучвания при животни е установен тератогенен потенциал и невро-поведенчески дефицити в развиващия се организъм, но данните при хора не дават доказателства за малформации или фетотоксични ефекти на морфина.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки 10 mg:

*Сърцевина на таблетката:* лактоза, хидроксипропил метилцелулоза (E464), стеаринова киселина (E570), магнезиев стеарат (E470b), силициев диоксид (E551).

*Обвивка:* метил хидроксипропил целулоза (E464), полиетилен гликол 400, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, кафяв (E172).

Таблетки 30 mg:

*Сърцевина на таблетката:* лактоза, хидроксипропил метилцелулоза (E464), стеаринова киселина (E570), магнезиев стеарат (E470b), силициев диоксид (E551).

*Обвивка:* метил хидроксипропил целулоза (E464), полиетилен гликол 400, титанов диоксид (E171), кохинил червено А (E124), индиготин (E132).

Таблетки 60 mg:

*Сърцевина на таблетката:* лактоза, хидроксипропил метилцелулоза (E464), стеаринова киселина (E570), магнезиев стеарат (E470b), силициев диоксид (E551);

*Обвивка:* хидроксипропил метилцелулоза (E464), полиетилен гликол 400, титанов диоксид (E171), сънсет жълто FCF (E110), кохинил червено А (E124).

Таблетки 100 mg:

*Сърцевина на таблетката:* хидроксипропил метилцелулоза (E464), стеаринова киселина (E570), магнезиев стеарат (E470b), силициев диоксид (E551).

*Обвивка:* хидроксипропил метилцелулоза (E464), полиетилен гликол 400, титанов диоксид (E171), железен оксид, черен (E172).

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



### 6.3 Срок на годност

3 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/Al блистерни опаковки от 7 и 10 таблетки.

Големина на опаковките: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД

ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1

София 1124

България

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Морфин Тева 10 mg	20030538
Морфин Тева 30 mg	20030539
Морфин Тева 60 mg	20030540
Морфин Тева 100 mg	20030541

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Морфин Тева 10 mg	25.07.2003 г
Морфин Тева 30 mg	25.07.2003 г
Морфин Тева 60 mg	25.07.2003 г
Морфин Тева 100 mg	25.07.2003 г

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2008 г.

