

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Субститол 120 mg капсули с удължено освобождаване
Substitol 120 mg controlled-release capsules

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код РУ	11-4222-3, 16.01.09
Одобрено:	29/13.01.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа:

120 mg морфинов сулфат (morphine sulphate), еквивалентен на 90 mg морфин база

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 жълтеникави пелети с удължено освобождаване в твърда желатинова капсула:

120 mg: масленозелени капсули, размер 1, с надпис MS OD 120

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 капсули с удължено освобождаване трябва да се използват 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:

Субститол капсули с удължено освобождаване се приемат на всеки 24 часа.



Дневната доза трябва да се определя индивидуално, в зависимост от съдържанието на капсулите от 120 или 200 mg, като се приема еднократно.

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

Деца и юноши

Поради отсъствие на данни по отношение на безопасността и ефективността за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, не се препоръчва използване на Субститол капсули с удължено освобождаване в тази възрастова група.

Възрастни

Обикновено началната доза е една капсула Субститол 120 mg с удължено освобождаване, приета един път дневно. Трябва да се спазват специалните условия на Наредбата за наркотични вещества по отношение на употребата на морфин с удължено освобождаване (напр. за лечение на пациенти под 20 годишна възраст). За повече информация относно дозировката, вижте раздел „Започване на лечение“ (по-долу).

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.

• 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 предозиране. 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 дози 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 1200 mg.

Не трябва да се превишават дневни дози от 1200 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 капсули с удължено освобождаване

Обичайното дневно съотношение е 1:6 до 1:8, т.е. дневна доза на метадон хидрохлорид от 60 mg съответства на дневна доза от 360-480 mg Субститол капсули с удължено освобождаване. 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 капсули с удължено освобождаване

Няма натрупан клиничен опит потвърден от клинични проучвания.

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

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 капсули с удължено освобождаване води до поява на симптоми на отнемане и намаляване на наркотичния толеранс в най-кратки срокове. При прием на продукта през дълъг



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 цели, при еднократен прием на дневната доза. Друга възможност за приложение е разтваряне на съдържанието на капсулата в чаша с 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 последиствия (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.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението се определя в зависимост от достигане на поставените терапевтични цели.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към морфин (сулфат), или към някое от помощните вещества
- потискане на дишането
- травми на главата
- епилепсия или увеличена тенденция към епилептични припадъци (морфинът намалява прага на чувствителност за получаване на епилептичен припадък)
- съпътстващо лечение с моноаминооксидазни инхибитори и/или седмици след преустановяване на техния прием
- обструктивно заболяване на дихателните пътища



- конгестия на дихателните пътища във връзка със секреция
- остър корем
- паралитичен илеус
- забавена стомашна евакуация
- остро чернодробно увреждане
- остър алкохолизъм, делириум тремор
- деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.2)
- употреба по време на кърмене
- преди хирургични интервенции, или през първите 24 часа след операция.

Не се препоръчва употреба по време на бременност (вж. точка „Бременност и кърмене“).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съпътстващи заболявания с повишен риск

Трябва да се внимава особено много при пациенти със:

- заболявания, които засягат дихателния център или изискват избягване на подобно състояние
- нарушения на съзнанието
- повишено вътречерепно налягане
- история на алкохолна зависимост
- хипотония с хиповолемия
- белодробно сърце
- бронхиална астма
- обструктивни и възпалителни заболявания на червата
- съмнение за паралитичен илеус (незабавно трябва да се преустанови приема на Субститол капсули с удължено освобождаване)
- хипотиреоидизъм
- заболявания на жлъчните пътища
- панкреатит
- нарушена бъбречна функция
- нарушена чернодробна функция
- хипертрофия на простатната жлеза с остатъчна урина
- стриктури на уретрата, пикочните пътища или бъбречна колика
- надбъбречна недостатъчност
- тумори на надбъбречните жлези (феохромоцитом)

Особени рискове при пациенти на заместително лечение

- Морфинът притежава еквивалентни на другите мощни наркотици токсикологични и водещи до зависимост свойства.
- 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 с удължено освобождаване.
- Употребата на опиоидни антагонисти ще бъде придружена със симптоми на отвикване.
- С оглед избягване появата на симптоми на отнемане, преустановяването на приема може да се провежда само при постепенно намаляване на дозата през дълги интервали (виж раздел 4.2).

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).

Пелетите с удължено освобождаване не трябва да се разтварят, тъй като ще се неутрализира механизма на удълженото освобождаване, което ще доведе до бързо освобождаване на активната съставка. **Съдържанието на капсулата не трябва в никакъв случай да се прилага парентерално** тъй като може да предизвика бързо повишаване на морфиновите нива в тъканите с развитие на потенциално фатални концентрации с последващи тежки нежелани реакции с фатален изход.

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 капсули с удължено освобождаване, 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 Субститол капсули с удължено освобождаване трябва да се титрира.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради риска от потискане на дишането, Субститол капсули с удължено освобождаване не трябва да се приема едновременно с алкохол или лекарствени продукти, които съдържат алкохол.

Морфинът потенцира ефекта на транквилизаторите, анестетичните, хипнотичните и седативните средства, като фенотиазините, миорелаксантите и централните антихипертензивни средства.

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).



Трябва стриктно да се избягва едновременното приложение с **МАО-инхибитори**, както и да се избягва съвместен прием до две седмици след спиране на лечението с тези лекарствени продукти (вж. точка 4.3). Възможна е поява на живото-застрашаващи 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 може да понижи плазмените нива на морфина.

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 Бременност и кърмене

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 с удължено освобождаване.

Тъй като при проучвания при опитни животни е установено, че морфинът е фетотоксичен не се препоръчва употребата на лекарствения продукт по време на бременност. 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.

При продължителна употреба на морфин по време на бременността, при новороденото би могло да се очаква поява на симптоми на отнемане.

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 е противопоказана употребата на Субститол капсули с удължено освобождаване.

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 пристрастения към наркотици. Обикновено, те се извяват по-често при пациенти, които не са свикнали с употребата на опиати.

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).

Сърдечни нарушения

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

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, сомнолентност, световъртеж.

Нечести: Хипертония, парестезии, синкоп.

Много редки: Миоклонус, гърчове.



Нарушения на очите

Нечести: Миоза.

Много редки: Треперене на очите, нарушения на зрението (замъглено зрение, двойно виждане).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Бронхоспазм, намалена кашлица.

Много редки: Диспнея, белодробен оток.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Безапетитие, запек, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане.

Редки: Повишение на панкреатичните ензими, панкреатит.

Много редки: Гастроинтестинални смущения, промяна на вкуса, коремна болка.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Ретенция на урината.

Редки: Бъбречна колика.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Изпотяване, уртикария, пруритус.

Много редки: Обрив, периферни отоци.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: Мускулни спазми, мускулна ригидност.

Съдови нарушения

Нечести: Хипотония, зачервяване на лицето, хипертония.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Непоносимост към лекарствения продукт.

Редки: Синдром на отнемане.

Много редки: Астения, неразположение, треска.

Нарушения на имунната система

Нечести: Алергични реакции, анафилактични реакции, анафилактоидни реакции.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Повишаване на чернодробните ензими.

Много редки: Болка в областта на жлъчния мехур, жлъчна колика.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: Аменорея, намалено либидо, еректилна дисфункция.



Психични нарушения

Много чести: Промени в настроението (дисфория, еуфория).
Чести: Обърканост, нарушения на съня, нарушения на мисловния процес, възбуда, халюцинации, промени в настроението.
Много редки: Лекарствена зависимост.

4.9 Предозиране

Симптоми

Признаците на морфинова интоксикация и предозиране включват: сънливост, точковидни зеници, отпуснатост на мускулите, брадикардия, потискане на дишането и хипотония. При особено тежки случаи е възможна появата на сърдечно-съдова недостатъчност и дълбока кома с фатален изход. При предозиране с наркотици са отбелязани случаи на рабдомиолиза и бъбречна недостатъчност.

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.

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 Субститол с удължено освобождаване 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 опиевидни алкалоиди
АТС код: N02AA 01

Морфинът действа като агонист 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 медируют 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 капсули с удължено освобождаване.

Централна нервна система

Принципният ефект с терапевтично значение на морфина са аналгезията и седирването (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, изпотяване и/или ортостатична хипотония.

Ендокринна система

Опиоидите може да окажат влияние върху оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек или –гонади. Някои от наблюдаваните промени включват увеличаване на серумните нива на пролактина и намаляване на концентрациите на холестерола, естрогените и тестостерона в плазмата при ексцесивно ниски или нормални АСТН, LH или FSH. Тези хормонални промени биха могли да имат клинични прояви.

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 се повлиява в значителна степен от храната. Върхови плазмени нива се достигат за около 6.3 ± 2.9 часа след пероралния прием на Субститол капсули 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 3l/kg). Морфинът преминава през плацентарната бариера и в майчиното мляко.

Метаболизъм

Основните метаболити на морфина са морфин-3-глюкуронид (около 60%) и 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.

Елиминиране

Полуживотът на елиминация на венозно инжектирания морфин сулфат е 1.7-4.5 часа. Кръвните нива след перорално приложение на Субститол капсули с удължено освобождаване намаляват с (виртуален) полуживот от около 16 ± 5 часа (при приета доза от 400 mg Субститол капсули с удължено освобождаване, 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

При проведени експериментални проучвания при опитни животни била установена токсичност на морфин сулфат, както по отношение на зародишни, така и на кръвни клетки. Генотоксичният потенциал трябва да се прецени и при хора. Няма данни от продължителни проучвания при опитни животни по отношение на канцерогенния потенциал. При няколко проучвания е установено, че морфинът може да потенцира туморния растеж. При изследвания на опитни животни е отбелязан тератогенен потенциал на морфина и предизвикване на неврологични и поведенчески нарушения в развиващия се организъм, докато при хора не са открити данни за малформации или фетотоксични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидрогенирано растително масло, макрогол 6000, магнезиев стеарат.

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

- за 120 mg: индигокармин (E 132), железен оксид черен и жълт (E 172), титанов диоксид (E 171)
- 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

3 години

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 Ges.m.b.H
Apollogasse 16-18
Postfach 83
1072 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

120 mg: 20030413

200 mg: 20030414

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

11.06.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

април / 2008

