

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Клас. Рев. № 20010308/09
Разрешение № BG/МК/МК-43738-9
26-11-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Морфин Софарма 10 mg/ml инжекционен разтвор
Морфин Софарма 20 mg/ml инжекционен разтвор
Morphine Sopharma 10 mg/ml solution for injection
Morphine Sopharma 20 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 1 ml съдържа активно вещество морфинов хидрохлорид (morphine hydrochloride) 10 mg или 20 mg.
Помощни вещества с известно действие: натрий (по-малко от 1 mmol в доза).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Безцветен до бледожълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За купиране на силна болка от различен произход, неповлияваща се от ненаркотични аналгетици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12-годишна възраст

Интравенозно приложение: само когато се изисква особено бързо настъпване на ефекта. Препоръчаната първоначална доза е 2,5 до 10 mg, разредени в 5 ml вода за инжекции, бавно интравенозно, в продължение на 5 min.

Продължителна интравенозна инфузия: подходящата първоначална доза е 1-2 mg на час, разтворени в изотоничен разтвор на натриев хлорид. Скоростта на инфузията се определя индивидуално и може да варира от 0,8 до 80 mg/h. Дневната доза не трябва да надвишава 100 mg. При пациенти с онкологични заболявания в отделни случаи може да се изисква продължително прилагане на по-високи дози (до 4 g дневно).

Деца: 0,05 - 0,1 mg/kg телесно тегло (препоръчва се разреждане с изотоничен разтвор на натриев хлорид).

Интрамускулно и подкожно приложение: 10 mg на всеки 4 часа, като дозата може да варира от 5 mg до 30 mg.

Деца: 0,05 - 0,2 mg/kg телесно тегло; еднократната доза не трябва да надвишава 15 mg.

Възрастни пациенти над 65 години: дозата се титрира до достигане на оптимален обезболяващ ефект с минимална поява на нежелани лекарствени реакции. При тази група пациенти клирънсът на морфин е понижен и времето на полуелиминиране е удължено, по-често се развиват респираторна депресия и/или респираторен арест след приложение на морфин.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

След прилагане на консервативни режими на дозиране при пациенти с нарушена бъбречна функция и по-специално при бъбречна недостатъчност, е възможна поява на симптоми на



предозиране, поради което се изисква внимание при прилагането на морфин при тази група пациенти.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция (вкл. цироза) е твърде вероятно да е засегнато елиминирането на морфин, поради което прилагането му изисква повишено внимание. Дозата се титрира до достигане на оптимално облекчаване на болката.

Начин на приложение

Продуктът се прилага интравенозно, интрамускулно или подкожно. Дозата трябва да бъде съобразена в зависимост от силата на болката и отговора на пациента. При подкожно приложение може да се появи локална реакция на дразнене и болка.

При пациенти, подложени на допълнително обезболяване (напр. предоперативна регионална блокада), дозата трябва да бъде коригирана след съответната интервенция.

Първоначално се прилага минималната ефективна доза. Дозата може да се повишава индивидуално до достигане на максимален терапевтичен ефект.

При интравенозно приложение лекарственият продукт се прилага бавно, за време над 4-5 минути, като пациентът е в легнало положение.

Прекратяване на лечението

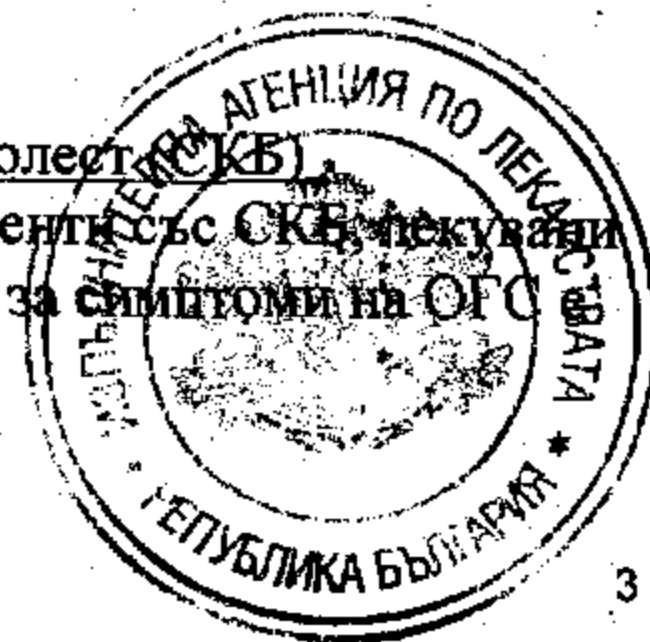
Внезапното преустановяване на приложението на опиоиди може да предизвика поява на абстинентен синдром. По тази причина е необходимо дозата да се намалява постепенно преди да се преустанови лечението.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към морфин, други опиоиди или към някое от помощните вещества;
- Остра респираторна депресия или недостатъчност;
- Обструкция на дихателните пътища;
- Астматичен пристъп;
- Белодробно сърце;
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност;
- Повишено интракраниално налягане;
- Травми на главата;
- Церебрален оток;
- Кома;
- Конвулсивни нарушения;
- Остро алкохолно отравяне;
- Остър хирургичен корем;
- Остра диария, причинена от отравяне или инвазивни патогени;
- Жлъчни колики;
- Феохромоцитом;
- Пациенти с риск от паралитичен илеус;
- Едновременна употреба с MAO-инхибитори или до 2 седмици след спирането им;
- Бременност и кърмене;
- Деца под 12-годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Остър гръден синдром (ОГС) при пациенти със сърповидно-клетъчна болест (СКВ).
Поради възможна връзка между ОГС и употребата на морфин при пациенти със СКВ, 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.

Възможна е поява на хипералгезия, която не се повлиява от по-нататъшно увеличаване на дозата морфин, особено при прилагане на високи дози. Може да се наложи намаляване на дозата морфин или смяна на опиоида.

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

Съпътстващата употреба на Морфин Софарма 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

Морфин Софарма 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.

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).

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.

Зависимост и синдром на отнемане (абстинентен синдром)

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.

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.

Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хронични белодробни заболявания и намален респираторен резерв (bronхиална астма, ХОББ, високостепенно затлъстяване).

При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане, пациенти над 65 години и при пациенти тежко изтощение се забавя метаболизмът на морфин, поради което се налага редуциране на дозата.



При пациенти с хипотония, хиповолемия, сърдечна недостатъчност или при лечение със симпатиколитици е възможна поява на ортостатична хипотензия.

Морфин предизвиква спазъм на гладката мускулатура, поради което трябва да се прилага с внимание при пациенти със заболявания или хирургични интервенции на жлъчните пътища, обструктивни и възпалителни заболявания на червата, стриктура на уретрата и хипертрофия на простатата.

Морфин трябва да се прилага с повишено внимание в пре-, интра- и постоперативния период поради повишен риск от илеус или потискане на центъра на дишането.

Аналгетичното действие на морфина може да замаскира множество тежки интраабдоминални усложнения, например перфорация на червата.

Морфин трябва да се предписва на мъже и жени в репродуктивна възраст само тогава, когато е осигурена ефикасна контрацепция, поради мутагенното му действие.

Приложен в по-високи дози морфин може да предизвика поява на гърчове, което изисква прилагането му с повишено внимание при пациенти, склонни към конвулсии.

Продуктът трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за черепно-мозъчна травма, пациенти с хипотиреоидизъм или Адисонова болест.

В инжекционния разтвор с концентрация 20 mg/ml се съдържа помощно вещество натриев метабисулфит, който в редки случаи може да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазъм.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol/ml (23 mg), т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 седирание, 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).

Депресивните ефекти на морфин върху ЦНС се потенцират от общи анестетици, седативни, сънотворни и психотропни лекарства, антихистамини, β -блокери и алкохол.

MAO-инхибиторите взаимодействат с наркотичните аналгетици, като предизвикват възбуждане или потискане на централната нервна система, водещи до хипер- или хипотензивни кризи.

Циметидин инхибира метаболизма на морфин.

Едновременната употреба с рифампицин може да отслаби действието на морфин.

Морфин потенцира ефектите на транквилизатори, анестетици, хипнотици, мускулни релаксанти и антихипертензивни лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Проучванията върху опитни животни в хода на цялата бременност показват риск от увреждане на потомството. Няма достатъчно данни, които биха позволили оценката на възможния тератогенен риск при хора. Съобщава се за възможен повишен риск от поява на херния у новороденото.

Не се препоръчва използването на морфин при бременни, тъй като преминава през хемато-плацентарната бариера и може да предизвика дихателна депресия у плода или да повлияе значимо сърдечната честота на плода. Морфин може да удължи или скъси времето на контракциите.

Новородените, чиито майки са получавали опиоидни 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.

Кърмене

Морфин се екскретира в кърмата, поради което не се препоръчва кърмене по време на приложението му.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Морфин може да предизвика еуфория, замаяност и сънливост. Не се препоръчва шофиране и работа с машини след прилагане на лекарствения продукт.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечението с морфин е възможно да се наблюдават нежелани лекарствени реакции, класифицирани по система-орган-клас и по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Нарушения на имунната система

Чести: реакции на свръхчувствителност като уртикария, пруритус;
Много редки: анафилактични или анафилктоидни реакции.

Нарушения на ендокринната система

Много редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), характеризиращ се с вторична хипонатриемия.

Психични нарушения

Много чести: еуфория, дисфория;

Чести: промени в настроението (често депресия, но понякога и възбудни състояния), инсомния и промени в когнитивните и сетивни функции (напр. мисловни нарушения, нарушения на възприятия/халюцинации, обърканост);

Много редки: зависимост, понижаване на либидото или потентността.

Нарушения на нервната система

Морфин дозозависимо успокоява болката в различна степен, потиска дишането и воденето седация, умора в различна степен и замаяване.

Чести: главоболие, световъртеж;

Много редки: тремор, миоклонус, гърчове.

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



Нарушения на очите

Много редки: зрителни нарушения (замъглено виждане, нистагъм, диплопия).

Типична нежелана лекарствена реакция е миоза.

Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия, тахикардия.

Наблюдавани са също палпитации, сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: ортостатична хипотензия, хипертензия.

Наблюдавано е зачервяване и слабост, водеща до припадане.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: бронхоспазъм;

Много редки: диспнея.

Описани са случаи на некардиогенен пулмонален оток.

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавани са дозозависими гадене и сухота в устата.

При продължително лечение констипацията е типична нежелана лекарствена реакция.

Чести: повръщане (особено в началото на лечението), анорексия, диспепсия и промяна на вкуса;

Редки: повишени стойности на панкреатичните ензими, панкреатит;

Много редки: интестинална обструкция, болка в областта на корема.

С неизвестна честота: сухота в устата.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: жлъчни колики;

Много редки: повишени стойности на чернодробните ензими.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: повишено потене;

Много редки: обриви, периферни отоци, които отзвучават след прекратяване на терапията.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: мускулни крампи, мускулна ригидност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: смущения при уриниране (задържане на урина, олигурия);

Редки: бъбречни колики.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Развитие на толеранс.

Много редки: астения, безпокойство, тръпки, аменорея. Наблюдавани са дентални промени, но причинна връзката с прилагането на морфин не е установена.

С неизвестна честота: синдром на отнемане на лекарството (абстиненция).

Описание на избрани нежелани реакции:

Лекарствена зависимост и синдром на отнемане (абстиненция)

Употребата на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитие на физическа и 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, безпокойство, 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +359 2 890 34 17; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Случаите на предозиране с морфин се характеризират с точковидни зеници, потискане на дишането и хипотензия, тахикардия, световъртеж, хипотермия, релаксация на скелетните мускули; при деца са възможни конвулсии. Аспирационна пневмония.

В по-тежки случаи може да се появи циркулаторна недостатъчност и задълбочаваща се кома, рабдомиолиза, бъбречна недостатъчност. Смърт може да настъпи поради дихателна недостатъчност.

Лечение

Поддържане на свободни дихателни пътища, интубация, асистирана и контролирана вентилация. Като специфичен антидот се използва налоксон. Прилага се интравенозно в начална доза 0,4 до 2 mg едновременно с респираторна ресусцитация. Ако не настъпи подобрение на дишането, налоксон се прилага повторно след интервал от 2-3 min или се включва инфузия с 2 mg налоксон в 500 ml физиологичен разтвор или 5% разтвор на декстроза. Продължителността на действие на налоксон е относително кратка, поради което е необходимо мониториране на дихателната функция до пълно възстановяване на спонтанното дишане. Налоксон трябва да се прилага с внимание при пациенти, за които се знае или има съмнение, че имат лекарствена зависимост към морфин. В такива случаи рязкото и пълно антагонизиране на опиоидните ефекти може да предизвика остър синдром на отнемане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Опиоидни аналгетици. Естествени алкалоиди на опиума. АТС код: N02A A 01

Морфин действа като агонист на опиоидните рецептори в централната нервна система, особено на μ - и в по-малка степен на κ -рецепторите. Смята се, че μ -рецепторите медиат супраспиналната аналгезия, респираторната депресия и еуфорията, а κ -рецепторите медиат спиналната аналгезия, миозата и седацията. Други ефекти на морфин върху ЦНС са гадене, повръщане и освобождаване на антидиуретичен хормон. Морфин има също така директно действие върху нервните плексуси на чревната стена, причинявайки констипация. При пациенти в напреднала възраст аналгетичният ефект на морфина е повишен.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулна и епидурална апликация се резорбира бързо, докато след интратекално приложение морфин преминава бавно в системното кръвообращение.



Разпределение

Морфин се разпределя основно в бъбреците, черния дроб, белите дробове, слезката и в по-малка концентрация в мозъка и мускулите. Обемът на разпределение след интравенозно приложение варира от 1 до 4,7 l/kg. Свързва се с плазмените протеини в 36%, а в мускулите – 54%.

Максималната плазмена концентрация след интрамускулно приложение се достига 20-60 минути след инжектирането. Концентрацията на морфин в цереброспиналната течност след интравенозно приложение е по-ниска в сравнение с плазмената.

Биотрансформация

В черния дроб морфин се метаболизира до неактивния морфин-3-глюкуронид и до активния морфин-6-глюкуронид. Този метаболит има по-изразен ефект, отколкото самия морфин.

Елиминиране

Морфин се екскретира главно с урината (90%) и около 7-10% с жлъчката и фекалиите. През бъбреците се отделя основно под формата на метаболити и само в 2-12% в непроменен вид. Възможна е и ентерохепатална рециркулация. Времето на полуживот е от 1,5 до 2 часа, като може да бъде удължен до 4,5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Експериментални изследвания показват, че морфин предизвиква хромозомно увреждане на соматичните и герминативни клетки у животни. По тази причина морфин трябва да се разглежда като вещество с мутагенен ефект; такъв вид действие трябва да се приеме и за хората.

Проучванията при животни в хода на цялата бременност показват възможност за увреждане на потомството (ЦНС-малформации, забавяне на растежа, атрофия на тестисите, промени в невротрансмитерните системи и поведението, зависимост). При различните животински видове морфин оказва ефект върху сексуалното поведение на мъжките и фертилитета на женските животни. При мъжки плъхове се съобщава за намален фертилитет и хромозомно увреждане на гаметите.

Не са провеждани продължителни изследвания по отношение на канцерогенния ефект на морфина. Има експериментални данни, които показват, че е възможно морфин да засили туморния растеж. В изследвания при животни той показва наличие на тератогенен потенциал и провокира невроповеденческата недостатъчност в развиващия се организъм. Данните при хора не дават доказателства за провокиране появата на малформации и фетотоксични ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За 10 mg/ml - 1 ml

Хлороводородна киселина 1 mol/l

Вода за инжекции

За 20 mg/ml - 1 ml

Натриев метабисулфит

Едетова киселина

Хлороводородна киселина 1 mol/l

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости



Солите на морфин имат физико-химическа несъвместимост със следните лекарствени вещества: ацикловир содиум, аминофилин (теофилин-етилендиамин), амобарбитал натрий, цефепимов хидрохлорид, хлоротиазид натрий, флоксацилин натрий, фуросемид, хепарин натрий, меперидин хидрохлорид, меперидин натрий, метицилин натрий, миноциклинов хидрохлорид, галиум нитрат, фенобарбитал натрий, фенитоин натрий, сарграмостим, натриев бикарбонат, тиопентал натрий.

Демонстрирана е физико-химична несъвместимост (образуване на утайка) между разтворите на морфин сулфат и 5-флуороурацил.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина, при температура под 25°C. Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

Ампули от безцветно стъкло 1 ml с маркировка за отваряне – цветна точка. По 10 ампули в блистер от PVC фолио. 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010308 – 10 mg/ml
20010309 – 20 mg/ml

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

26.03.2001/15.02.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2018

