# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Долтард 30 mg таблетки с удължено освобождаване

Doltaid 30 mg prolonged-release tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 30 mg морфинов сулфат (Morphine sulphate).

Помощни вещества:

Долтард 30 mg съдържа лактоза монохидрат (вж. точка 4.4.).

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Жълти изпъкнали таблетки.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на сипна хронична болка.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да се определи на базата на силата на болката и *отговора* на пациента. Има значителни вариации в изискващата се доза и отговора на пациента, също при пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция.

**Препоръчителна начална доза:**

**Възрастни**

30-100 mg всеки 12 часа.

**Пациенти в старческа възраст**

Пациенти в старческа възраст трябва да се лекуват с по-малка начална доза с последващо индивидуално титриране до получаване на желания терапевтичен отговор. Морфин се елиминира с намалена скорост при пациенти в старческа възраст. Поради това може да е необходимо намаление на дневната доза.

**Деца**

Долтард не трябва да се прилага при деца, поради липса на документация за безопасност, ефикасност и дозиране.

**Чернодробна недостатъчност**

Елиминационният полуживот е удължен при пациенти с чернодробна недостатъчност (напр. цироза). Поради това, морфин трябва да се прилага с внимание (вж. точка 4.4), като дозата трябвада се редуцира и дозовия интервал може да бъде удължен.

**Бъбречна недостатъчност**

Морфин се метаболизира предимно в черния дроб до неактивни метаболити, които се екскретират чрез бъбреците. Тъй като метаболитът морфин-6-глюкоронид се приема за активен, се препоръчва редуциране на дозата на морфин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация от 10 до 50 ml/min) трябва да получат 75% от обичайната доза на обичайни интервали, а пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (скорост на гломерулна филтрация по-малка от 10 ml/min) трябва д аполучат 50% от обичайната доза на обичайни интервали. Дозировката за пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се прецени и намали на индивидуална база.

**Намален мотилитет на стомашно-чревния тракт**

При дозиране при пациенти с намален мотилитет на стомашно-чревния тракт трябва да се обърне специално внимание (вж. точка 4.5).

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.

### **Начин на приложение**

Таблетките с удължено освобождаване трябва да се поглъщат цели.

## 4.3. Противопоказания

Долтард е противопоказен при наличие на:

* Свръхчувствителност към морфин, други опиоиди или към някое от помощните вещества;
* Едновременно лечение с морфинови агонисти/антагонисти (вж. точка 4.5);
* Паралитичен илеус или стомашно-чревна обструкция;
* Дихателна депресия, тежка бронхиална астма или обструктивно белодробно заболяване;
* Тежка чернодробна недостатъчност;
* Остър корем.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### **Специални предупреждения**

Морфин е опиоиден агонист и както с другите опиоидни агонисти с него може да се злоупотреби. Поради това той трябва да се прилага за възможно най-кратък срок, поради риска от развитие на толеранс или зависимост, при продължително приложение.

Пациенти които приемат, или са приемали през предшестващите 14 дни МАО инхибитори, са с особен риск за развитие на сериозни лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на алкохол с Долтард води до усилване на нежеланите ефекти на морфин: едновременната употреба трябва да се избягва (виж точка 4.5).

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

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).

Трябва да се използва с повишено внимание само при пациенти във високорискови групи, като пациенти с епилепсия и чернодробно заболяване.

Предопертивно и през първите 24 часа след операцията Долтард трябва да се прилага с внимание.

При правилно лекувани пациенти развитие на психическа опиоидна зависимост е докладвана рядко, но няма достатъчно данни показващи актуалната честота на настъпване на психическа зависимост при пациенти с хронични заболявания.

**Предпазни мерки при употреба**

Долтард трябва да се прилага с внимание пои следните случаи:

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 поолактина

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.

Хипералгезия

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.

Повишено вътречерепно налягане и травма на главата

Морфин трябва да се прилага с внимание в случай на повишено вътречерепно налягане, тъй като може да предизвика допълнително повишаване на налягането. Морфин може да попречи на диагнозата или клиничното развитие на състоянието при пациенти с травма на главата.

Морфин трябва да се прилага само при тези пациенти, при които ползите ясно превишават рисковете.

Дихателна недостатъчност

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).

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 симтоми вижте точка 4.8. 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.

Хроничен запек и други чревни нарушения:

Опиоидите подтискат персталтичните движения на лонгитудиналните влакна в гладката мускулатура. Поради това, преди да се започне лечение е важно да се установи дали пациентът страда от оклузивен синдром, особенно илеус. Запекът е сериозен проблем, асоцииран с лечението с опиоиди. Едновременно с лечението с морфин трябва да се приложи профилактично лечение. Морфин може да понижи прага за възникване на гърчове при пациенти с епилепсия. Риск при съпътстваща употреба на седативни лекарства, като бензолиазепини или подобни на тях лекарства Съпътстващата употреба на Долтард 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 Долтард 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.

Долтард трябва да се прилага с внимание при пациенти:

* С нарушения в съзнанието.
* С гърчове.
* Със заболявания на жлъчните пътища.
* С панкреатиг.
* С понижено кръвно налягане поради хиповолемия.
* С предсърдно мъждене или други суправентрикуларни тахикардии.
* С остри коремни болки.
* С предприето лечение с опиоидни агонисти/антагонисти и аналгетици.
* С предприето лечение с лекарства инхибиращи ЦНС (вж. точка 4.5).
* Имащи зависимост към алкохол (вж. точка 4.5).

Долтард трябва да се използва с голямо внимание и в намалени дози при пациенти:

* С болестта на Адисон.
* С хипертрофия на простатата.
* С хипотиреоидизъм.
* С намален белодробен капацитет.
* С бъбречна и/или чернодробна недостатъчност и при пациенти в старческа възраст (вж.
* точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст:

Поради особената чувствителност на пациентите в старческа възраст, трябва да се обърне внимание към нежеланите реакции, произхождащи от централната нервна система (объркване) или стомашно-чревните нарушения и физиологичното нарушаване на бъречната функция.

Едновременното приложение на други лекарства, особено трициклични антидепресанти, допълнително повишават риска от нежелани реакции, като объркване и запек.

Заболяванията на простатата и пикочните пътища, които се наблюдават често при тази популация, повишават риска от зад ържане на урината.

Все пак, като се предприемат съответните предпазни мерки, тези състояния не трябва да ограничават употребата на морфин при пациенти в старческа възраст.

Таблетките с удължено освобождаване съдържат лактоза. Поради това те не трябва да се използват при пациенти с вродена непоносимост към галактоза, специална форма на вродения дефицит на галактаза или глюкозна/галактозна малабсорбция.

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

*Едновременното лечение с опиоидни агонисти/антагонисти, включително налтрексон* Механизъм: Конкурентно свързване с опиоидните рецептори.

Ефект: Усилване на абстинентните симптоми.

**Централна нервна система**

*МАО инхибитори*

Механизам: Неизвестен.

Ефект: Може да предизвика понижаване на кръвното налягане, засягане на ЦНС и подтискане на дишането. Морфин не трябва да се приема едновременно с МАО инхибитори или до 14 дни след приключване на лечението с МАО инхибитори (вж. точка 4.4).

*Лекарства подтискащи ЦНС (други опиоидни аналгетици, барбитурати, бензодиазепини, централно действащи мускулни релаксанти, хлоралхидрат, фенотиазини).*

Механизъм: Адитивно подтискане на ЦНС.

Ефект: 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).

Трициклични антидепресанти

Амитриптилин и хломипрамин може да усилят аналгетичния ефект на морфин. Причината за това може да бъде, че тези лекарства повишават бионаличността на морфин.

**Антибиотици**

*Рифампицин и рифампетин*

Механизъм: 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.Ефекг: Рифампицин може да намали плазмените концентрации на морфин и морфин-6-глюкоронат. Аналгетичният ефект на морфина трябва да се наблюдава и дозите морфин да се коригират по време и след лечение с рифампицин. Намален аналгетичен ефект. 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.

Едновременно приложение с антиациди може да предизвика по-бързо от очакваното освобождаване на морфин. Поради това приемането им не трябва да бъде едновременно, а най- малко след 2 часа.

**Други**

*Алкохол*

Механизъм: Адитивно подтискане на ЦНС.

Ефект: Алкохолът може да засили фармакодинамичните ефекти на Долтард. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Скоростта на абсорбция на други лекарства може да бъде намалена, поради намаляване на стомашно-чревния мотилитет, предизвикан от морфин.

## 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**

Поради мутагенните свойства на морфин, сексуално активните мъже и жени трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечение с Долтард.

Морфин не трябва да се използва по време на бременност, особено в третото тримесечие, освен ако няма алтернативно лечение на болката. В този случай, ползата за майката и потенциалния риск за плода трябва да бъдат обсъдени.

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.

Морфин преминава плацентата и може да предизвика подтискане на дишането и инхибиране на психо-физиологични функции при новороденото. Може да е необходимо провеждането на ресусцитация.

В случай на случайно приемане на висока доза, хронично лечение или зависимост към края на бременността, новороденото трябва да се следи за предотвратяване на риска от подтискане на дишането или абстинентни симптоми при новороденото. Ако е необходимо трябва да се обсъди прилагането на опиоидни антагонисти.

### **Кърмене**

Морфин не трябва да се използва по време на кърмене.

Морфин се секретира в майчиното мляко. Съотношението на концентрацията на морфин в майчиното мляко и плазмата е приблизително 3:1.

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

Долтард има силно въздействие върху способността за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата и прием на алкохол и седативни лекарства.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции са дозозависими. Честите нежелани реакции включват запек, гадене и седиране. Запек се наблюдава при всички пациенти. Приблизително при 30% настъпват гадене и повръщане, които намаляват при продължително приложение. Ако е необходимо в случай на гадене и повръщане, във връзка с прием на Долтард таблетки с удължено освобождаване, това лечение може да се комбинира с антиеметици.

Седацията обикновено намалява след няколко дни лечение.

При пациенти с предиспозиция може да настъпят спазми на жлъчните и пикочните пътища. Най-големият риск при употребата на морфин е респираторна депресия, и в по-малка степен циркулаторна депресия.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следният списък на нежеланите реакции е на база опит при клинични изпитвания и е представен по системо-органни класове. Честотата на нежеланите реакции се определя като се използва следната условна класификация: много чести (≥1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЧестотаОрганна класификация | Много чести (>1/10) | Чести(>1/100 до <1/10) | Нечести(>1/1 000 до <1/100) | Редки (>1/10 000 до <1/1 000) | Много редки(<1/10 000) | С неизсвестначестота |
| Изследвания |  | Повишена секреция на ADH. |  |  |  |  |
| Сърдечни нарушения |  |  | Палпитации. | Брадикардия или тахикардия. |  |  |
| Нарушения на нервната система | Седиране, сънливост (обикновенно намалява след няколко дни лечение), главоболие. | Парастезия, нестабилност, замайване, прималяване, припадъци. | Повишено вътречерепно налягане, синкоп, слабост, тремор. |  | Високи дози могат да доведат до възбуда на ЦНС (хипералгезия, алодиния, които няма да отговорят на по-високи дози морфин) епилептиформини спазми, миоклонус. | Алодиния хипералге ия (вж. точка 4.4), хиперхидр оза. |
| Очни нарушения |  | Миоза. | Нарушения в зрението, включително неясно виждане, двойно виждане, нистагъм. |  |  |  |
| Респираторни, гръдни и медиастиналн и нарушения | Депресия на дишането зависеща от дозата. | Бронхоспазъм. диспнея, намален кашличен рефлекс. | Оток на белия дроб. | Астматичен пристъп при свръхчувствително ст. |  |  |
| Стомашно- чревни нарушения | Запек, гадене, повръщане, сухота в устата. | Диспепсия.диария. | Паралетичен илеус, промени във вкуса. |  |  | Сухота в устата |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  | Проблеми с уринирането (затруднено уриниране и задържане на урината). | Спазми на пикочните пътища. |  |  |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Обрив, уртикария, сърбеж (поради хистаминовата либерация, предизивкана от морфин), повишено изпотяване. |  |  |  |  |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединители ата тъкан |  | Болки в гърба. | Крампи. скованост на мускулите. |  |  |  |
| Нарушения в метаболизма и храненето |  | Липса на апетит. |  |  |  |  |
| Инфекции и паразитози |  | Инфекция на пикочните пътища. |  |  |  |  |
| Съдови нарушения |  |  | Ортостатична хипотония, зачервяване на лицето. | Хипертония. |  |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |  | Астения, тръпки, треска, периферен оток (реверзибилен след приключване на лечението). | Абстинентни симптоми (безпокойство, повръщане, повишен апетит.раздразнителност, тремор, хиперактивонст, запушен нос, конвулсии и силен креслив плач) са били наблюдавани при деца на майки, които са приемали морфин (вж. точка 4.4). Физическонеразположение, толеранс. |  |  | Толеранс, синдром на отнемане на лекарство то (абстинен ция) |
| Нарушения на имунната система |  |  | Анафилактични/ анфилактоидни реакции,алергични реакции. |  |  | Анафила ктоидна реакция |
| Хепато- билиарни нарушения |  |  | Спазми на жлъчния тракт, увеличени чернодробни показатели. | Панкреатит. |  |  |
| Нарушения на половата система и млечните жлези |  |  | Аменорея. |  |  |  |
| Психични нарушения | Промени в настроението (обичайно еуфория, рядко дисфория) | Депресия, объркване, сънливост, промяна в степента на активност (обикновенно супресия, рядко екситация)и промени в познавателния и сензорен капацитет(като промени в мотивацията, нарушения във възприятията) халючинации (преходни), кошмари, особенно при пациенти в старческа възраст). Дезориентация | Психическа и фицическа зависимост, еуфория, безпокойство, възбуда, намалено либидо, импотентност. |  |  | Зависимо ст |

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/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 за този лекарствен продукт чрез национална система за съобщаване в: Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ), ул. Дамян Груев № 8, 1303, гр. София, Р. България, тел.: +359 2 8903 417, факс: +359 2 8903 434 e-mail: bda@bda.bg.

## 4.9. Предозиране

### **Токсичност**

При отделните пациенти има голяма вариабилност в чувствителността към мoрфин. При възрастни, симптомите на токсичност могат да настъпят след приложение на единична доза, еквивалентна на подкожна или интравенозна доза от прибилизително 30 mg. При пациенти с карцином, тези дози често се надхвърлят без настъпване на сериозни нежелани реакции.

### **Симптоми:**

Сериозното предозиране на морфин се характеризира с подтискане на дишането, аспирационна пневмония, изразена миоза, силно изразена сомнолентност, която може да се развие до ступор и кома. Студена и влажна кожа, рабдомиолиза водеща до бъбречна недостатъчност, мускулна слабост и понякога брадикардия и понижено кръвно налягане. В случай на сериозно предозиране, особенно след интравенозно приложение, може да настъпят апнея, циркулаторен колапс, сърдечен арест и смърт от дихателна недостатъчност.

### **Лечение:**

На първо място основната задача е да се възстанови адекватната вентилация, чрез осигуряване на свободни дихателни пътища и започване на асистирана или контролирана вентилация. Опиоидният антагонист налоксон е ефективен срещу потиснатото дишане, предизвикано от предозиране или необичайна чувствителност към опиоиди. Поради това налоксон трябва да се прилага в съответствие с нуждите на пациента, за предпочитане интравенозно, докато се започне изкуствено дишане.

Налоксон: 0,4 mg за възрастни (деца 0,01 mg/kg) бавно интравенозно. Да се повтаря до възстановяване на нормалното дишане. Ефектът започва след 30-60 sec и обичайно продължава 45-60 min. След интрамускулна инжекция ефектът започва след 10 min и продължава 2-3 h. Пациентът трябва да се следи за подтискане на дишането 24 часа.

Кислород, ингравенозна флуидна терапия, вазопресори и друго поддържащо лечение трябва да се започне при нужда.

Стомашна промивка може да бъде необходима за отстраняване на нерезорбирано лекарство.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Опиоиди, натурални опиеви алкалоиди. АТС код: N 02 АА 01

Морфин се свързва към стереоспецифичните рецептори в ЦНС. Това променя перцепцията за болка, какго и емоционалния отговор на болката.

Приема се, че различните видове опиоидни рецептори определят различния терапевтичен ефект и нежелани реакции, наблюдавани при употребата на морфин. Морфин е чист опиоиден агонист. Морфин има много висок афинитет към μ (мю) рецептори, малко по-малък афинитет към σ (сигма) и к (каппа) рецептори. Ефектите на ЦНС са отражение на свързването с рецепторите, които индуцират следните ефекти: μ (мю) рецептор: Супраспинална аналгезия, подтискане на дишането, еуфория и психическа зависимост.

к (каппа) рецептор: Спинална аналгезия, констрикция на зеничните мускули и седиране. σ

σ (сигма) рецептор: Дисфория и халюцинации.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### **Абсорбция**

Морфин се резорбира във висока степен в стомашно-чревния тракт, но има ниска бионаличност поради високия метаболизъм при ефект на първо преминаване (first-pass effect) в черния дроб и червата. Таблетките с удължено освобождаване освобождават морфин бавно, което води до постоянна плазмена концентрация. Максималната плазмена концентрация настьпва прибилзително след 4 часа. Аналгетичния ефект достига максимално ниво 2-5 часа след приложение на таблетка с удължено освобождаване и прод ължава 8-12 часа. Корелацията между плазменото ниво на морфин и терапевтичния ефект е все още дискусионна.

### **Разпределение**

Морфин се резпределя предимно в бъбреците, черния дроб, белия дроб и далака и в по-ниска концентрация в мозъка и мускулите. Морфин преминава крьвно-ликворната бариера. Приблизително 35 % е свързан с протеините.

Морфин преминава плацентата и се екскретира с майчиното мляко.

### **Метаболизъм**

Морфин се свързава предимно с глюкороновата киселина в черния дроб и червата, като се формира морфин-3-глюкоронид и морфин-6-глюкоронид. По-късният метаболит е активен и се смята, че допринася за аналгетичния ефект на морфин, особенно след повтарящо се орално приложение. Морфин-З-глюкоронид от друга страна, се смята, че има антагонистичен ефект и се предполага, че този метаболит е причината за парадоксалната болка, получавана от някои пациенти при приложението на морфин. Други активни метаболити са нор-морфин, кодеин и морфинов етер сулфат.

Ентерохепаталната циркулация вероятна е налична.

### **Елиминиране**

Морфин се екскретира като метаболити, предимно през бъбреците. Все пак прибилизително 10 % се екскретират чрез жлъчката с фецеса. Прибилизително 90 % от дозата морфин се екскретира след 24 часа, но следи може да бъдат намерени в урината след 48 h или повече. Приблизителният елиминационен полуживот е 2 h за морфин и 2,4-6,7 h за морфин-3-глюкоронид. За пациенти с нарушена чернодробна функция елиминационният полуживот може да бъде по-дълъг (вж. точка 4.2).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Настъпването на конгенигални малформации, формирани по време на периода на гестация, не са по-чести от очакваното сред потомството на мишки или плъхове, третирани с морфин. Прилаганата доза е била 2-17 пъти по-висока от тази, прилагана клинично. Забавянето на нарастването на плода и по-честото настъпване на аномалии, например на централната нервна система, са наблюдавани при потомството на бременни мишки, третирани с морфин.

Прилаганата доза е била 40-200 пъти по-висока от тази, прилагана клинично. При мъжки плъхове се съобщава за намален Фертилитет и хромозомно увреждане на гаметите. Клиничната значимост на тези факти при употребата на морфин по време на бременност е все още неясна.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand,

Дания

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20050051

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

Дата на първо разрешаване: 02.02.2005

Дата на последно подновяване: 04.03.2010

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2020