

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗВАНЕТО	
Приложение №	11-7562 / 11-7563
разрешение за употреба №	11.06.03
639/27.05.03	<i>Менел</i>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СУБСТИТОЛ® твърди капсули с удължено освобождаване на активната съставка от 120 mg  
СУБСТИТОЛ® твърди капсули с удължено освобождаване на активната съставка от 200 mg

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ (лекарствени активни съставки по вид и количество)

Morphine sulphate pentahydrate 120 mg, съответстващ на морфин база 90 mg

Morphine sulphate pentahydrate 200 mg, съответстващ на морфин база 150 mg.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули с контролирано освобождаване, съдържащи бял до кремав прах в твърда желатинова обвивка.

120 mg: масленозелена обвивка, размер 1, с надпис MS OD 120.

200 mg: ръждива обвивка, размер 0, с надпис MS OD 200.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За перорална поддържаща терапия (заместителна терапия) на пациенти, зависими от опиати.

Този лекарствен продукт трябва да се назначава само от лекар специалист в областта на заместителната терапия. Лечението трябва да се провежда като част от психосоциална или психотерапевтична програма.

#### 4.2 ДОЗИРОВКА И МЕТОД НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Капсулите се вземат цели през устата. За намаляване риска от злоупотреба съдържанието на капсулата може да се взема с лъжичка под надзора на фармацевт.

Капсулите, както и съдържанието им, не трябва да се дъвчат.

Капсулите СУБСТИТОЛ трябва да се вземат на всеки 24 часа.

Дозировката се определя от тежестта на зависимостта към опиати и от степента на предшестващата злоупотреба с опиати (наркотици).

В повечето случаи началната доза е една СУБСТИТОЛ капсула дневно. Постепенно тя се увеличава до поддържаща доза, която обикновено е между 300 и 600 mg морфин сулфат дневно. Дневните дози не трябва да надвишават 1200 mg, тъй като по-високите дози не оказват положителен ефект при заместителна терапия.



СУБСТИТОЛ – капсулите се предлагат по 120 и 200 мг в зависимост от индивидуалните изисквания.

При бременни жени или пациенти на антиретровирусна терапия, например при СПИН, може да се наложи СУБСТИТОЛ капсулите да се вземат по 2 пъти дневно поради бързата метаболизация в резултат на ензимна индукция.

Препоръчва се дозата да бъде приемана под наблюдението на фармацевт. Едва на по-късен етап от лечението, при постигната социална стабилизация и когато резултатите от теста на урината го позволят, са допустими изключения от ежедневиия прием под надзор.

Заместващите препарати трябва да бъдат назначавани с формуляр за предписание на наркотично вещество (рецепта) с думите: "за заместваща терапия", и ако е необходимо с указаниято: "да се приема ежедневно под наблюдението на фармацевт".

Всеки лекар, който поема лечението на пациента, може да променя дозировката само след консултация с лекаря, определил схемата на лечение.

#### **Намаляване на дозата и прекъсване на лечението:**

Дозата морфин сулфат, приеман от пациентите като част от перорална заместителна терапия, може да бъде редуцирана, ако токсикологичните анализи на контролните тестове на урината не показват каквато и да било допълнителна консумация в продължение на 2-годишен период. Едва тогава дозата може да бъде постепенно намалявана в продължение на месеци или години.

### **4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Респираторна депресия, травми на главата, паралитичен илеус, остър корем, забавена стомашна евакуация, непроходимост на дихателните пътища, данни за свръхчувствителност към морфин, остро чернодробно заболяване, съпътстващо лечение с MAO-инхибитори или до 2 седмици след спирането им и при деца под 15-годишна възраст.

Не се препоръчва прилагане преди хирургически интервенции или през първите 24 часа след операция.

### **4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Необходимо е повишено внимание при предписване на заместителна терапия, когато се касае за случаи с давност на пристрастяването до една година или при лица под 20-годишна възраст.

Заместителната терапия може да започне едва когато условията на лечението бъдат добре обяснени на пациента и е налице доказателство, че пациентът декларира съгласие за това (подписване на договор за лечение чрез заместителна терапия). Преди да се пристъпи към адаптиране към синтетичен опиоид, зависимостта от морфин трябва да бъде потвърдена от положителен резултат на теста за опиати в урината.

При започване на лечението пациентът трябва да се подлага на контролни прегледи най-малко веднъж седмично.

По време на заместителната терапия трябва да се извършват редовни тестове на урината (контролни проби) за наличие на опиати (както и количествени тестове), барбитурати, метаквалон и бензодиазепини и ако се налага – за кокаин и амфетамини и метаболитите им. Пациентът трябва да бъде преглеждан за следи от инжекции, доколкото морфинът и хероинът не се откриват диференцирано в урината.

Преминаването на заместителното лечение от метадон към друга заместваща субстанция трябва задължително да се обсъди между наблюдаващия лекар и лекаря, който преди това е провеждал заместителната терапия. Едва след това се изготвя план за по-нататъшното лечение.

Както при всички наркотични средства, редуцирането на дозировката може да се окаже уместно при по-възрастни пациенти, при пациенти с хипотиреоидизъм, както и с тежки бъбречни и чернодробни увреждания. Необходимо е повишено внимание и при пациенти с повишено интракраниално налягане, конвулсивни смущения, хипотензия с хиповолемия, заболявания на жлъчните пътища, панкреатит, възпалителни чревни смущения, хипертрофия на простатата и адренортикална недостатъчност.

Приемането на СУБСТИТОЛ-капсулите трябва да бъде спряно незабавно в случай на парализичен илеус или съмнение за илеус.

При пациенти, на които предстои да се подложат на хордотомия или каквато и да било друга обезболяваща интервенция, 24 часа преди операцията като заместител трябва да се използва обикновен (по-лесно контролируем) обезболяващ морфинов препарат. След операцията дозата трябва да се адаптира отново.

Необходимо е повишено внимание при следоперативно приложение, осочено след коремна хирургия, тъй като морфинът може да доведе до намален чревен мотилитет. СУБСТИТОЛ капсулите могат да се прилагат едва след доказано нормализиране на чревната функция.

Независимо от провежданата заместителна терапия пациентите могат да показват болева симптоматика. След потвърждаване на соматичната корелация трябва да се приложи допълнителната обезболяваща медикация. Не може да се гарантира биоеквивалентност на различните морфинови препарати с контролирано освобождаване. Следователно трябва да се има предвид, че СУБСТИТОЛ капсулите не могат да бъдат замествани от други морфинови препарати с контролирано освобождаване или опиоиди, без повторно титриране на дозировката и клинично изследване.

#### **4.5 ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Едновременното приложение на MAO-инхибиторите и наркотичните аналгетици може да доведе до възбудимост на ЦНС или депресия, съпътствана от хипер- или хипотензивна криза.

Морфинът потенцира ефекта на транквилизаторите, анестетичните, хипнотичните и седативните средства, алкохола, миорелаксантите и антихипертензивните средства.

Циметидинът подтиска метаболизма на морфина. Смесените агонист/антагонисти (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) не трябва да се дават на пациенти, провеждащи лечение с чист опиат-агонист.

Рифампицинът индуцира метаболизма на перорално приетия морфин и може да се наложи използване на по-големи дози морфин.

#### **4.6 БРЕМЕННОСТ И ЛАКТАЦИЯ**

При вземане на решение за предписване на СУБСТИТОЛ капсулите, на зависими от наркотици бременни жени, съотношението ползнен ефект/риск трябва да бъде преценено много внимателно, предвид факта, че големите колебания в концентрацията на опиата, по-специално свръхдозите и синдромът на отнемане, могат да се окажат особено вредни за плода.

Следователно, дезинтоксикацията на пациентката не трябва да се провежда по време на бременността или през първите няколко месеца след раждането.

За лечението на бременни със зависимост от опиати отговарят специални поделения, работещи в рамките на заместителна програма.

При новородени на майки, които са били подложени на непрекъсната морфинова терапия по време на бременността, трябва да се очаква синдром на отнемане и те също трябва да бъдат лекувани в специализирани заведения.

Решението относно кърмане по време на заместителната терапия трябва да бъде взето от лекаря в съответното заведение и зависи от дозата при всеки отделен случай.

#### **4.7 ЕФЕКТ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И ПРИ РАБОТА С МАШИНИ**

Морфинът може да промени реакциите на пациента в различна степен, в зависимост от дозировката и чувствителността на пациента. Ако реакциите на последния са нарушени, той не бива да шофира или да работи с апаратура.

На лица, приемащи вещества, които водят до пристрастяване, или лекарства, за които има индикации, че могат да нарушат способността за шофиране, може да бъде позволено или забранено да шофират в зависимост от мнението на лекар-специалист.

#### **4.8 НЕЖЕЛАНИ ЕФЕКТИ**

Появата на нежелани ефекти зависи от прага на поносимост на пристрастения към опиати пациент. Нежелани ефекти се наблюдават често при пациенти с малка давност на зависимост от опиати.

При нормални дози най-честите нежелани явления на морфина са: гадене, повръщане, запек и замаяност. При продължителна терапия със Субститол

капсули гадене и повръщане се наблюдават рядко, но в случай, че се появят, при нужда капсулите могат лесно да бъдат комбинирани със средство против повръщане (антиеметик). Констипацията може да бъде успешно лекувана с подходящи слабителни средства (лаксативи). Сухота в устата, изпотяване, световъртеж, главоболие, замаяност, зачервяване на лицето, промени в настроението, палпитации, халюцинации, бронхоспазъм и колики са наблюдавани при сравнително малък брой пациенти. Уринирането може да бъде затруднено и може да се придружава от спазъм на жлъчката или уретрата. Предозирането може да доведе до респираторна депресия. Рядко са наблюдавани клинически значимо понижаване на кръвното налягане и забавяне на сърдечната дейност. Морфинът има хистамин-освобождаващ ефект, на който се приписват отчасти реакции като уртикария и пруритус (сърбеж).

Заместителната теурапия не е в състояние да премахне вече съществуваща зависимост от опиати.

#### 4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Признаците на морфин-индуцирана токсичност и свръхдозирание включват: силно стеснени зеници (точковидни зеници), респираторна депресия и ниско кръвно налягане. Възможна е появата на сърдечно-съдова недостатъчност и задълбочаваща се кома при изключително тежки случаи.

##### **Лечение при свръхдозирание на морфин:**

Дихателните пътища трябва да бъдат проходими и е наложително мониториране на дишането или изкуствено дишане. Специфичният антидот налоксон трябва да се прилага внимателно при лица със зависимост от опиати. Внезапното или пълното елиминиране на морфиновия ефект може да доведе до остър синдром на отнемане.

При масивна свръхдоза е показано интравенозно приложение на 0.8 mg налоксон. Тази единична доза трябва да бъде инжектирана на интервали от по 2-3 минути, докато е необходимо. Налоксон може да бъде въвеждан и инфузионно в доза 2 mg на 500 ml нормален физиологичен разтвор и 5% декстроза (0.004 mg/ml).

Скоростта на инфузия трябва да корелира с предварително приложените болус дози, както и с реакцията на пациента.

Тъй като продължителността на ефекта на налоксона е сравнително кратка, пациентът трябва да бъде наблюдаван отблизо до възстановяване на спонтанното дишане. При по-нататъшното лечение на свръхдозиранието трябва да се има предвид, че морфинът се освобождава от СУБСТИТОЛ капсулите в рамките на 24 часа.

При по-леки случаи на свръхдозирание интравенозно се инжектира 0.2 mg налоксон и след това – по 0.1 mg на всеки два минути, докато е необходимо.

Налоксон не трябва да се прилага при липса на клинични признаци на респираторна или циркулаторна депресия.

Може да се приложи стомашен лаваж, особено след прилагане на препарати с контролирано освобождаване, с оглед елиминиране на все още неабсорбираната част от медикамента.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА**

Морфинът е опиат агонист, особено по отношение на мю-рецепторите и в по-малка степен по отношение на каппа-рецепторите в ЦНС. По всяка вероятност мю-рецепторите обуславят проявлението на супраспинална аналгезия, респираторна депресия и еуфория, а каппа-рецепторите – проявлението на гръбначно-мозъчна аналгезия, миоза и седативен ефект. Морфинът действа директно върху нервите на чревната стена и причинява констипация.

При заместителната терапия редовното прилагане на морфин-сулфат с контролирано освобождаване намалява нуждата от лекарството, което е от съществено значение за стабилизиране на физическото и психическото състояние и социалния статус на пристрастения към опиати пациент.

До момента не са провеждани клинични изследвания върху заместителната терапия със СУБСТИТОЛ капсули.

### **5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА**

Морфинът от капсулите се абсорбира бързо и пикови плазмени нива обикновено се достигат 2 до 6 часа след прилагането.

Относителната бионаличност за орален морфинов разтвор с нормално освобождаване е 100%. Фармакокинетиката на морфина е линейна в широк диапазон от дозировки. Морфинът подлежи на значителен first pass effect, което води до по-ниска бионаличност в сравнение с еквивалентната и.в. или и.м.доза.

Основните метаболити на морфина са морфин-3-глюкоронид и морфин-6-глюкоронид, които впоследствие се отделят чрез бъбреците. Тези метаболити се хидролизират частично в жлъчния мехур, след което биват отново абсорбирани. Тъй като фармакокинетиката на морфина показва значителни разлики при различните пациенти, дневните дози за всеки от тях трябва да бъдат титрирани, за да се осигури най-адекватно лечение.

### **5.3 ПРЕДКЛИНИЧНА БЕЗОПАСНОСТ**

Информацията относно генотоксичния или тератогенен потенциал, получена при експериментални изследвания, не е потвърдена при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1 ЕКСЦИПИЕНТИ**

Hydrogenated vegetable oil , Macrogol 6000, talk, magnesium stearate.

Capsule shells: gelatin, (containing sodium dodecyl sulphate), оцветители:

120 mg: indigocarmine (E132), iron oxide black and yellow (E172) и titanium dioxide (E171).

200 mg: iron oxide red and yellow (E172) и titanium dioxide (E171).

Printing ink: Shellac DAB 10, iron dioxide black (E172), soya lecithin, dimethyl polysiloxane.

**6.2 НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са открити

**6.3 СРОК НА ГОДНОСТ**

36 месеца.

**6.4 СПЕЦИАЛНИ УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява при температура до 25°C.

**6.5 ВИД И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА**

Опаковка: PVC/PVDC блистери с алуминиево фолио в кутия.  
Съдържание : 28 капсули

**6.6 СПЕЦИАЛНИ УКАЗАНИЯ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ**

Няма

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mundipharma Medical Company  
Mundipharma House, 14 Par-La-Ville,  
Hamilton HMJX, Bermuda

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПРОДАЖБА**

**9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ / ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ**

12.10.1998 г.

**11. ПРОДАЖБА САМО В АПТЕЧНАТА МРЕЖА**

Наркотично средство, продава се само срещу рецепта за наркотично средство и само в аптечната мрежа.