

---

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Substitol 120 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Substitol 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Substitol 120 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena kapsula vsebuje 120 mg morfinijevega sulfata, kar ustreza 90 mg morfina.

Substitol 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena kapsula vsebuje 200 mg morfinijevega sulfata, kar ustreza 150 mg morfina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Bele do rumenkaste pelete s podaljšanim sproščanjem v trdi želatinasti kapsuli;

Substitol 120 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem: kapsule olivno zelene barve, velikost 1, z oznako MS OD 120.

Substitol 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem: kapsule rjavo-rdeče barve, velikost 0, z oznako MS OD 200.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Za peroralno nadomestno zdravljenje (vzdrževalno zdravljenje) bolnikov, ki so odvisni od opiatov.

Pri določanju indikacije za uporabo (izbira zdravila za nadomestno zdravljenje) je treba upoštevati določila predpisov o narkotikih in predpisov kontinuiranega izobraževanja o peroralnem nadomestnem zdravljenju v RS. Zdravilo Substitol lahko uporabimo le, če ima bolnik intoleranco za druga zdravila za nadomestno zdravljenje.

Peroralno nadomestno zdravljenje bolnikov, ki so odvisni od opiatov, moramo izvajati pod ustreznim zdravniškim nadzorom in v okviru vsestranske psihosocialne podpore.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravilo Substitol morajo bolniki vzeti vsakih 24 ur.

---

Dnevni odmerek se predpiše individualno z uporabo kapsul ustreznih jakosti, 120 mg in 200 mg, tako, da bolnik vzame zdravilo enkrat na dan kot enkratni odmerek.

Upoštevati moramo posebna določila predpisov o narkotikih, ki se nanašajo na zdravila z nadzorovanim sproščanjem, ki vsebujejo morfin.

#### *Pediatrična populacija*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Substitol pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

#### *Odrasli*

Začetni odmerek zdravila Substitol je običajno 120 mg na dan. Upoštevati moramo posebna določila predpisov o narkotikih, ki se nanašajo na zdravila z nadzorovanim sproščanjem, ki vsebujejo morfin. Za več informacij o odmerjanju glejte spodnji odstavek "Začetek zdravljenja".

#### *Starostniki (stari 65 let ali več)*

Podatki za starostnike niso na voljo.

Če je zdravljenje potrebno, moramo upoštevati, da se starejši bolniki in bolniki s slabšim splošnim zdravstvenim stanjem bolj občutljivo odzivajo na morfin. Zato moramo biti pri prilagajanju odmerka previdni.

#### *Jetrna ali ledvična okvara*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter je priporočljivo zmanjšati odmerek.

- **Začetek zdravljenja**

Na osnovi predhodne uporabe ilegalnih opiatov mora biti dnevni odmerek 120 mg, da se tako izognemo možnemu prevelikemu odmerjanju. Upoštevati je treba kakršnokoli mešanje ilegalnih opiatov (stopnja čistote heroina, ki je na voljo na ulicah).

Upoštevati je treba tudi izgubo tolerance za opiate, ki se lahko pojavi v nekaj dneh.

Dnevni odmerek moramo povečevati postopoma, tako da se dnevni odmerek povečuje do odmerka, ki je klinično potreben za izogibanje odtegnitvenim simptomom in/ali ustrezno zavira željo po opiatih. Pri bolnikih optimalni odmerek običajno dosežemo v 1-2 tednih.

- **Vzdrževalno zdravljenje**

Dnevni odmerek je odvisen od dogovorjenega individualnega cilja zdravljenja in resnosti bolezni.

Pri bolnikih s stabilnim psihičnim in fizičnim stanjem je dnevni odmerek v splošnem 300 – 600 mg in ga lahko po potrebi povečamo do 600-800 mg, če je to potrebno za ustrezno zaviranje želje po opiatih ("heroinska blokada").

V redkih primerih je lahko indiciran dnevni odmerek 800-1200 mg.

Dnevnega odmerka 1200 mg ne bi smeli preseči. Možnost namernega zavajanja je treba vedno ustrezno pretehtati.

### **Prehod z zdravljenja z metadonom na zdravljenje z zdravilom Substitol**

---

Običajno razmerje med odmerkoma je 1:6 do 1:8, tj. dnevni odmerku 60 mg metadonijevega klorida ustreza dnevni odmerek 360-480 mg zdravila Substitol. Prehod lahko naredimo z enega dneva na drugega. Za doseganje optimalnega dnevnega odmerka bo morda potrebna nadaljnja postopna prilagoditev odmerka npr. glede na razlike med posamezniki v toleranci na opiate in biološki uporabnosti. Ker obstaja možnost neželenih učinkov, razmerja odmerkov 1:8 ne smemo preseči.

### **Prehod z zdravljenja z buprenorfinom na zdravljenje z zdravilom Substitol**

Klinične izkušnje, potrjene v kliničnih študijah, niso na voljo.

### **Prehod z zdravljenja z drugimi zdravili, ki vsebujejo morfin, na zdravljenje z zdravilom Substitol**

Bioekvivalenca različnih zdravil s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo morfin, ni zagotovljena. Poudariti je treba, da bolniki, pri katerih je bil odmerek titriran do učinkovitega odmerka, ne smejo preiti na drugo zdravljenje brez ponovnega titriranja odmerka in klinične ocene.

### **Zmanjšanje odmerka in prekinitve zdravljenja**

Zmanjševanje odmerka mora biti postopno in lahko po potrebi traja tudi več mesecev, ob čemer je potrebna še posebna pozornost in spremljanje vsakršnega dodatnega uživanja opiatov (nadzorovanje urinskih vzorcev).

Ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov se lahko sproži odtegnitveni sindrom. Zato je treba pred prekinitvijo odmerek zniževati postopoma. Opiatna toleranca pa se bo v najkrajšem času zmanjšala. Velike odmerke opiatov bodo bolniki prenašali le, če jih bodo jemali daljši čas. Bolnikom je treba zato jasno in podrobno svetovati glede opiatne tolerance in tveganj ponovitve bolezni, vključno z letalnim prevelikim odmerkom.

### Način uporabe

Bolnik mora kapsule pogoltniti cele ter celotni dnevni odmerek vzeti kot enkratni odmerek. Druga možnost je, da bolnik po odprtju vsebino kapsul (pelete s podaljšanim sproščanjem) strese v skodelico in jo vzame skupaj z nekaj vode ali pa vsebino suspendira v hladni vodi in jo zaužije.

Suspenzijo moramo pripraviti neposredno pred uporabo, sicer bo mehanizem podaljšanega sproščanja porušen, bolnik pa bo izpostavljen tveganju.

**Bolniku mora zdravnik svetovati, da je peroralna uporaba edina sprejemljiva in varna oblika jemanja tega zdravila ter mu jasno in podrobno svetovati glede možnih tveganj pri zlorabi (glejte poglavje 4.4).**

Kapsul in njihove vsebine bolnik ne sme žvečiti ali drobiti, redčiti ali injicirati, saj lahko to vodi do resnih neželenih učinkov, ki so lahko potencialno smrtni ali povzročijo resne lokalne reakcije (glejte poglavje 4.4).

**V skladu s predpisi o narkotikih je treba zagotoviti dnevno jemanje zdravila pod nadzorom. Izjeme v tej zahtevi so možne samo v skladu z zadnjo verzijo predpisov o narkotikih, s posebno pozornostjo za specifična določila o zdravilih z nadzorovanim sproščanjem, ki vsebujejo morfin.**

### *Trajanje uporabe*

---

Trajanje zdravljenja se določi glede na dogovorjene cilje zdravljenja.

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- depresija dihanja
- poškodba glave
- epilepsija ali povečana nagnjenost k napadom (morfin zniža prag za pojav napadov)
- sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminoooksidaze ali prekinitev zdravljenja z zaviralci monoaminoooksidaze pred manj kot dvema tednoma
- obstruktivna bolezen dihalnih poti
- kongestija dihalnih poti zaradi sekrecije
- akutni abdomen
- paralitični ileus
- zakasnjeno praznjenje želodca
- akutna jetrna bolezen
- akutni alkoholizem, alkoholni delirij
- otroci in mladostniki, mlajši od 18 let (glejte poglavje 4.2)
- uporaba med dojenjem
- uporaba pred operacijami ali v 24 urah po operaciji

Jemanje zdravila v času nosečnosti ni priporočljivo (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sočasno prisotna obolenja s povečanim tveganjem

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih:

- z obolenji, ki vključujejo motnje dihalnega centra ali zahtevajo izogibanje tovrstnim motnjam
- z motnjami zavesti
- s povišanim intrakranialnim tlakom
- z anamnezo odvisnosti od alkohola
- s hipotenzijo s hipovolemijo
- s cor pulmonale
- z bronhialno astmo
- z obstruktivnimi in vnetnimi obolenji črevesja
- s sumom na paralitični ileus (potrebna je takojšnja prekinitev zdravljenja z zdravilom Substitol)
- s hipotiroidizmom
- z obolenji biliarnega trakta
- s pankreatitisom
- z okvarjenim delovanjem ledvic
- z okvarjenim delovanjem jeter
- s hipertrofijo prostate z rezidualnim urinom
- s strikturo sečnice, konstrikcijo urinarnega trakta ali koliki sečil
- z adrenokortikalno insuficienco
- z adrenalnimi tumorji (feokromocitom)

---

### Akutni sindrom bolečine v prsih pri bolnikih s srpastocelično boleznijo

Zaradi morebitne povezave med akutnim sindromom bolečine v prsih in uporabo morfina pri bolnikih s srpastocelično boleznijo, ki se zdravijo z morfinom med vazookluzivno krizo, je potrebno skrbno spremljanje simptomov akutnega sindroma bolečine v prsih.

### Insuficienca nadledvične žleze

Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvične žleze, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi insuficience nadledvične žleze lahko vključujejo npr. navzejo, bruhanje, pomanjkanje apetita, utrujenost, oslabelost, omotico ali nizek krvni tlak.

### Znižane vrednosti spolnih hormonov in zvišane vrednosti prolaktina

Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z nižanimi vrednostmi spolnih hormonov in zvišanimi vrednostmi prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Zlasti pri velikih odmerkih se lahko pojavi hiperalgezija, ki se ne odziva na nadaljnje povečevanje odmerka morfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka morfina ali zamenjava opioidnega zdravila.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil: Sočasna uporaba zdravila Substitol in sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s temi pomirjevali namenjeno za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. V primeru odločitve za sočasno predpisovanje zdravila Substitol in pomirjeval je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce seznaniti s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

### **Posebna tveganja pri bolnikih, ki prejemajo nadomestno zdravljenje**

- Morfin ima podoben potencial odvisnosti in zlorabe kot drugi močni opioidni agonisti in ga je treba pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog uporabljati zelo previdno.
- Bolniku moramo ustrezno svetovati, da lahko uživanje **ilegalnih opiatov, drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema (npr. benzodiazepinov ali hipnotikov) ali drugih zdravil za nadomestno zdravljenje** vodi do **smrti zaradi zastoja dihanja**, ki je posledica stopnjevanja depresije dihanja.
- V času nadomestnega zdravljenja moramo izvajati redne urinske teste na prisotnost opiatov (vključno s kvantitativnimi testi), barbituratov, metakvalona in benzodiazepinov ter kokaina, amfetaminov ter njunih presnovkov.
- Pri velikih dnevni odmerkih (npr. odmerki, ki presegajo 800 mg) moramo zelo pozorno spremljati telesne in psihične simptome.
- Pri uporabi večjih dnevni odmerkov moramo razmisliti kako bi izključili možnost zavajanja zdravstvenega osebja s strani bolnikov (npr. z izredno strogim nadzorom jemanja zdravila).
- Uporaba opioidnih antagonistov je povezana z odtegnitvenimi simptomi.
- V izogib odtegnitvenim simptomom je potrebno zdravljenje prekiniti s postopnim zmanjševanjem odmerkov v daljšem časovnem obdobju (glejte poglavje 4.2).

---

### **Posebna tveganja pri zlorabi zdravila**

Upoštevati moramo tveganje zlorabe zdravila s strani bolnika (npr. intravenska aplikacija raztopljenih vsebin kapsul).

Pelet s podaljšanim sproščanjem ne smemo raztapljati, ker to nevtralizira mehanizem podaljšanega sproščanja in vodi do hitrega sproščanja zdravilne učinkovine. **Vsebine kapsul si bolnik pod nobenim pogojem ne sme aplicirati parenteralno**, saj to lahko vodi do hitrega povečanja tkivnih koncentracij morfina do potencialno smrtnih koncentracij ter posledično hudih neželenih učinkov **s smrtnim izidom**.

Sočasna uporaba alkohola in zdravila Substitol lahko okrepi neželene učinke zdravila Substitol; sočasni uporabi se je treba izogibati.

### **Možne posledice zlorabe zdravila z injiciranjem raztopljenih vsebin kapsul**

- smrt zaradi zastoja dihanja, kot posledica izredno hitre absorpcije
- preobčutljivostne reakcije (padec perifernega krvnega tlaka, ki vodi do cirkulacijskega šoka)
- lokalne reakcije, kot so tromboflebitis, absces na mestu injiciranja
- sistemske reakcije, kot so tromboembolija, ki napreduje do pljučne embolije; bakteriemija, vključno s sepsom in endokarditisom
- odlaganje anorganskih pomožnih snovi v retikuloendotelijskem sistemu, kar povzroča tujkov granulom

### **Možne posledice dolgotrajne intravenske aplikacije zmesi, ki vsebujejo smukec (npr. raztopljena vsebina kapsul):**

- pljučna granulomatoza zaradi smukca z napredujočo dispnejo, vključno s pljučno hipertenzijo s smrtnim izidom
- odlaganje smukca v očesu s poškodbo očesa zaradi mikroembolije, neovaskularizacije in delnega odstopa mrežnice; poročali so tudi o makularni fibrozi, s katero je povezana izguba vida
- kronične vnetne reakcije v jetrih in ledvicah

### **Bolečina in/ali sočasno prisotna obolenja v času nadomestnega zdravljenja**

- Analgetični učinek morfina lahko zakrije simptome možnih sočasnih obolenj. Po potrebi moramo bolnikom primerno svetovati in jih ustrezno spremljati.
- Bolečina, ki se pojavi med nadomestnim zdravljenjem, zahteva dodatno zdravljenje z analgetiki, potem ko smo preverili možne somatske vzroke pri bolniku (lahko je potrebna oskrba v posebni enoti).
- Pri bolnikih s hordotomijo ali drugo operacijo za lajšanje bolečine moramo zdravljenje z zdravilom Substitol in katerimikoli drugimi morfinskimi zdravili prekiniti 24 ur pred operacijo. Če je indicirano nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Substitol, moramo odmerjanje po operaciji ponovno prilagoditi.

### **Odvisnost in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom**

Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Tveganje se povečuje s trajanjem uporabe zdravila in z večjimi odmerki. Simptomi se lahko zmanjšajo s prilagoditvijo odmerka ali farmacevtske oblike ter postopno odtegnitvijo morfina. Za posamezne simptome glejte poglavje 4.8.

Rifampicin lahko zniža koncentracijo morfina v plazmi. Med zdravljenjem in po zdravljenju z rifampicinom je treba spremljati analgetični učinek morfina in odmerek morfina prilagoditi.

---

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alkohol lahko poveča farmakodinamične učinke zdravila Substitol; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Morfin potencira učinke **pomirjeval, anestetikov, hipnotikov in sedativov**, kot so fenotiazini, **mišičnih relaksantov in centralno delujočih antihipertenzivov**.

Pomirjevala, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega učinka na depresijo CŽS povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

. Dodatno lahko predpišemo benzodiazepine le, če je to jasno indicirano. Kombinaciji se moramo izogibati pri bolnikih, pri katerih je prisotno tveganje zlorabe (glejte poglavje 4.4). Potrebno je kontinuirano spremljanje ilegalne uporabe benzodiazepinov.

Zdravljenje z zdravili, ki delujejo **antiholinergično** (npr. psihofarmaki, antihistaminiki, antiparkinsoniki), lahko potencira antiholinergične neželene učinke opioidov (npr. konstipacijo, suha usta, motnje uriniranja).

Sočasni uporabi **zaviralcev monoaminooksidaze** ali prekinitvi zdravljenja z njimi pred manj kot dvema tednoma se moramo dosledno izogibati (glejte poglavje 4.3). Pride lahko do življenjsko ogrožajočih interakcij v delovanju osrednjega živčnega sistema, dihal in obtočil.

Bolnikom, ki se zdravijo s čistimi opiatnimi agonisti, ne smemo aplicirati mešanih opioidnih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina).

**Cimetidin** zavira presnovo morfina.

**Rifampicin** lahko zmanjša plazemske koncentracije morfina.

Farmakokinetični podatki o sočasni uporabi **ritonavira** z morfinom niso na voljo. Ritonavir inducira jetrne encime, odgovorne za glukuronidacijo morfina, ter lahko tako zmanjša plazemske koncentracije morfina.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### *Plodnost*

Študije na živalih so pokazale, da morfin lahko zmanjša plodnost (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti).

### *Nosečnost*

Zdravilo Substitol lahko med nosečnostjo predpišemo le, če pričakovane koristi jasno opravičujejo možna tveganja za nerojenega otroka.

V splošnem se mora nadomestno zdravljenje nosečnic izvajati v zato specializiranih ustanovah in prostorih.

---

Ker so poskusi na živalih pokazali, da je morfin fetotoksičen, njegova uporaba v času nosečnosti ni priporočljiva. Zaradi tveganja za neonatalno depresijo dihanja prav tako ni priporočljiva njegova uporaba med porodom. Morfin lahko med nosečnostjo predpišemo le, če pričakovane koristi jasno opravičujejo možna tveganja za nerojenega otroka.

Novorojenčke, katerih matere so med nosečnostjo prejemale opioidne analgetike, je treba spremljati glede znakov neonatalnega odtegnitvenega (abstinenčnega) sindroma. Zdravljenje lahko vključuje opioidno zdravilo in podporno oskrbo.

Morfin lahko podaljša ali skrajša trajanje poroda. Novorojenčke mater, ki so prejemale opioide med porodom, moramo spremljati zaradi znakov depresije dihanja ali odtegnitvenih simptomov in jih po potrebi zdraviti s specifičnim opioidnim antagonistom.

#### *Dojenje*

Morfin prehaja v materino mleko. Uporaba zdravila Substitol v času dojenja je kontraindicirana.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Substitol ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če sta zaznavanje in budnost zmanjšana, bolniki ne smejo voziti ali upravljati z nevarnimi stroji ali orodji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Odvisno od uporabljenega odmerka lahko morfin povzroči depresijo dihanja in sedacijo različnih stopenj – od manjše utrujenosti do dremavosti.

Najpogosteje poročana neželena učinka morfina sta zaprtost in slabost. Zaprtost zdravimo profilaktično z uporabo primerne odvajala. Slabost in bruhanje lahko nadzorujemo z antiemetiki.

Pojavnost neželenih učinkov je odvisna od tolerance odvisnika od opiatov. Običajno so neželeni učinki pogostejši pri bolnikih, ki še niso jemali opiatov.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )  
pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )  
redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )  
zelo redki ( $< 1/10.000$ )  
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

#### **Bolezni imunskega sistema**

občasni: alergijske reakcije, anafilaktične reakcije  
neznana: anafilaktoidne reakcije

#### **Psihiatrične motnje**

zelo pogosti: spremembe razpoloženja (disforija, evforija)



---

pogosti: zmedenost, motnje spanja, motnje mišljenja, agitacija, halucinacije, nihanja  
razpoloženja  
neznana: odvisnost

### **Bolezni živčevja**

pogosti: glavobol, somnolenca, vertigo  
občasni: hipertoniija, parestezija, sinkope  
zelo redki: mioklonus, konvulzije  
neznana: alodiniija, hiperalgeziija (glejte poglavje 4.4), hiperhidroza

### **Očesne bolezni**

občasni: mioza  
zelo redki: trzanje očesa, motnje vida (zamegljen vid, diplopija)

### **Srčne bolezni**

občasni: klinično pomembno znižanje krvnega tlaka in srčne frekvence, palpitacije, splošen občutek šibkosti, ki napreduje do izgube zavesti in odpovedi srca

### **Žilne bolezni**

občasni: hipotenzija, zardevanje obraza, hipertenzija

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

redki: bronhospazem, zaviranje kašlja  
zelo redki: dispneja, pljučni edem, zastoj dihanja

### **Bolezni prebavil**

občasni: anoreksija, zaprtost, dispepsija, slabost, bruhanje  
redki: povišane vrednosti pankreatičnih encimov, pankreatitis  
zelo redki: gastrointestinalne motnje, zaprtost črevesja, sprememba okusa, bolečina v trebuhu  
neznana: suha usta

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

redki: povišane vrednosti jetrnih encimov  
zelo redki: žolčne bolečine, žolčne kolike

### **Bolezni kože in podkožja**

pogosti: potenje, urtikarija, pruritus  
zelo redki: izpuščaj, periferni edem

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

zelo redki: mišični krči, mišična rigidnost

### **Bolezni sečil**

pogosti: retencija urina  
redki: ledvična kolika

### **Motnje reprodukcije in dojk**

---

zelo redki: amenoreja, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

občasni: intoleranca za zdravilo

zelo redki: astenija, splošno slabo počutje, mrzlica

neznana: odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Opis izbranih neželenih učinkov

Simptomi odtegnitve zdravila: disforija, anksioznost

Odvisnost od zdravila in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Abstinenčni sindrom se lahko sproži ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov ali ob dajanju opioidnih antagonistov, včasih pa do njega pride tudi med odmerki. Za njegovo obravnavo glejte poglavje 4.4.

Fiziološki odtegnitveni simptomi vključujejo: bolečine v telesu, tremor, sindrom nemirnih nog, diarejo, abdominalno koliko, navzejo, gripi podobne simptome, tahikardijo in midriazo. Psihološki simptomi vključujejo disforijo, anksioznost in razdražljivost. Pri odvisnosti od zdravila se pogosto pojavi „hlepenje po zdravilu“.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### **Simptomi**

Znaki zastrupitve in prevelikega odmerjanja morfina so dremavost, aspiracijska pljučnica, zenice velikosti bučikine glavice, mlahavost mišic, bradikardija, depresija dihanja in hipotenzija. V posebej resnih primerih lahko pride do odpovedi krvnega obtoka in globoke kome s smrtnim izidom. Zaradi dihalne odpovedi lahko pride do smrti. Pri prevelikem odmerjanju opioidov so poročali o rabdomiolizi in ledvični odpovedi.

Drobljenje in nato zaužitje vsebine farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem ali zloraba zdravila v obliki injiciranja vodi do takojšnjega sproščanja morfina, kar lahko vodi v preveliko odmerjanje s smrtnim izidom.

### **Zdravljenje**

---

Pozornost mora biti primarno usmerjena na vzpostavitev odprtih dihalnih poti; potrebno je spremljanje dihanja ali uvedba umetne ventilacije.

Praznjenje želodca je indicirano do 4 ure po zaužitju zdravil s podaljšanim sproščanjem, s čimer odstranimo še neabsorbirano zdravilo.

Čisti opioidni antagonisti so specifični antidoti za učinke pri prevelikem odmerjanju opioidov. Po potrebi moramo uvesti tudi druge podporne ukrepe.

V primerih izrazitega prevelikega odmerjanja moramo bolniku intravensko aplicirati 0,8 mg naloksona. Aplikacijo po potrebi ponovimo vsake 2 - 3 minute ali pa dajemo infuzijo 2 mg naloksona v 500 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida ali 5 % raztopine glukoze (0,004 mg/ml).

Pri manj izrazitem prevelikem odmerjanju moramo bolniku intravensko aplicirati 0,2 mg naloksona, čemur po potrebi sledi 0,1 mg naloksona vsaki 2 minuti.

Odmerjanje opioidnega antagonista pri otrocih je 0,01 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku.

Infuzija mora potekati s hitrostjo, ki ustreza predhodno apliciranim odmerkom v obliki bolusa in mora biti v skladu z odzivom bolnika.

**Ker je trajanje delovanja naloksona relativno kratko, moramo bolnika natančno spremljati, dokler ni spontano dihanje zanesljivo ponovno vzpostavljeno. Pri nadaljnjem zdravljenju prevelikega odmerjanja moramo upoštevati, da kapsule s podaljšanim sproščanjem zdravila Substitol sproščajo morfin do 24 ur.**

Naloksona ne smemo dati bolnikom, če nimajo klinično pomembnih znakov depresije dihanja ali krvnega obtoka, ki sta posledica prevelikega odmerjanja morfina. Nalokson moramo dajati previdno bolnikom, za katere je znano ali sumimo, da so fizično odvisni od morfina. V teh primerih lahko nenadna ali popolna sprememba opioidnih učinkov izzove akutni odtegnitveni sindrom.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Opiati

Oznaka ATC: N02A A01

Morfin deluje kot agonist opiatnih receptorjev v osrednjem živčnem sistemu, predvsem na  $\mu$ -receptorje in v manjši meri tudi na  $\kappa$ -receptorje. Preko  $\mu$ -receptorjev naj bi bila posredovana supraspinalna analgezija, depresija dihanja in evforija, preko  $\kappa$ -receptorjev pa spinalna analgezija, mioza in sedacija. Morfin deluje tudi neposredno na živčni pletež v črevesni steni in povzroča zaprtost.

Pri nadomestnem zdravljenju, t. j. pri rednem jemanju morfina, se želja po ilegalnih opiatih zmanjša, kar naj bi se pokazalo kot pozitiven učinek na motene nevroendokrine funkcije.

---

Klinične študije o zmanjšanju odmerka in postopnem opuščanju nadomestnega zdravljenja z zdravilom Substitol niso na voljo.

#### Osrednji živčni sistem

Osnovno delovanje terapevtskega pomena pri morfinu sta analgezija in sedacija (t. j. zaspanost in anksioliza).

Morfin povzroči depresijo dihanja preko neposrednega delovanja na dihalni center v možganskem deblu.

Morfin zavira refleks kašlja prek neposrednega učinka na center za kašelj v meduli.

Antitusično delovanje se lahko pokaže pri odmerkih, ki so manjši od običajno potrebnih za analgezijo.

Morfin lahko povzroča miozo, celo v popolni temi. Zenice velikosti bucikine glavice so znak prevelikega odmerjanja narkotikov, vendar niso patognomonične (npr. pontinske lezije hemoragičnega ali ishemičnega izvora se lahko kažejo v podobni obliki). Pri prevelikem odmerjanju morfina lahko pri hipoksiji vidimo izrazito midriazo in ne mioze.

#### Prebavila in gladke mišice

Morfin povzroči zmanjšanje motilitete, povezane s povečanim tonusom gladkih mišic v antrumu želodca in v dvanajstniku. Prebava hrane v tankem črevesju je zakasnjena, zmanjšajo pa se tudi propulzivne kontrakcije. Propulzivni peristaltični valovi v kolonu se zmanjšajo, medtem ko je tonus povečan do pojava spazma, kar vodi do zaprtosti.

Morfin v splošnem poveča tonus gladkih mišic, še posebej v sfinktru prebavil in biliarnega trakta. Morfin lahko povzroči spazem Oddijevega sfinktra, kar vodi do povišanja intrabiliarnega tlaka.

#### Srčnožilni sistem

Morfin lahko povzroči sproščanje histamina, z ali brez periferne vazodilatacije. Sproščanje histamina in/ali periferna vazodilatacija se lahko kaže kot pruritus, zardevanje, rdeče oči, potenje in/ali ortostatska hipotenzija.

#### Endokrini sistem

Opioidi lahko vplivajo na hipotalamus-hipofiza-adrenalno os ali hipotalamus-hipofiza-gonadno os. Med opaženimi spremembami so tudi povečanje serumske koncentracije prolaktina in zmanjšanje plazemskih koncentracij kortizola, estrogena in testosterona, ki so povezane z izredno majhnimi ali normalnimi koncentracijami ACTH, LH ali FSH. Na osnovi hormonskih sprememb se lahko pokažejo tudi klinični simptomi.

#### Drugi farmakološki učinki

*In vitro* študije in študije na živalih kažejo na različne učinke naravnih opioidov, kot je morfin, na sestavne dele imunskega sistema. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Morfin se iz kapsul dobro absorbira in ima izrazit učinek prvega prehoda. Relativna biološka uporabnost po peroralni aplikaciji morfina je okoli 32 % (27–36 %). Na absorpcijo morfina hrana le malo vpliva. Največje plazemske koncentracije so dosežene približno  $6,3 \pm 2,9$  ur po peroralni aplikaciji zdravila Substitol.

---

### Porazdelitev

Farmakokinetika morfina je linearna v zelo širokem območju odmerkov.

Vezava morfina na serumske beljakovine je okoli 30 %, porazdelitev v tkiva je majhna ( $V_d$  približno 3 l/kg). Morfin prehaja preko placentе, prehaja pa tudi v materino mleko.

### Biotransformacija

Primarna presnovka morfina sta morfin-3-glukuronid (približno 60 %) in morfin-6-glukuronid (približno 30 %). Morfin-6-glukuronid ima agonistično delovanje na opioidne receptorje, medtem ko se morfin-3-glukuronid slabo veže na opioidne receptorje. Plazemske koncentracije (ocenjene z AUC) morfin-3-glukuronida so okoli 8-krat večje od morfina, koncentracije morfin-6-glukuronida pa okoli 1,5-krat.

### Izločanje

Biološka razpolovna doba izločanja morfinijevega sulfata po intravenski aplikaciji je 1,7–4,5 ur. Po peroralni aplikaciji kapsul s podaljšanim sproščanjem zdravila Substitol se krvne koncentracije zmanjšujejo z (navidezno) biološko razpolovno dobo okoli  $16 \pm 5$  ur (pri odmerku 400 mg zdravila Substitol doseže morfin po 24 urah koncentracijo v krvi 60 ng/ml). Približno 90 % morfina se izloči v obliki presnovkov (morfin-3-glukuronid in morfin-6-glukuronid), predvsem z urinom in le manjši del z žolčem.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V eksperimentalnih študijah na živalih je bil morfinijev sulfat toksičen za kromosome tako pri spolnih kot tudi pri somatskih celicah. O genotoksičnem potencialu lahko sklepamo tudi pri ljudeh. Eksperimentalne, dolgotrajne študije o kancerogenem potencialu na živalih niso na voljo. Mnoge študije so pokazale, da lahko morfin spodbuja rast tumorjev. Morfin je v poskusih na živalih pokazal teratogeni potencial in povzročil nevrološke ali vedenjske motnje pri razvijajočem se organizmu, medtem ko pri ljudeh niso poročali o dokazih za pojav malformacij ali fetotoksičnih učinkov morfina. Pri samcih podgan so poročali o zmanjšani plodnosti in kromosomskih poškodbah v gametah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule:

hidrogenirano rastlinsko olje  
makrogol 6000  
smukec  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule:

*Substitol 120 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem*  
želatina (vsebuje natrijev lavrilsulfat)  
indigotin (E132)  
črni železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

---

*Substitol 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem*

želatina (vsebuje natrijev lavrilsulfat)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

Črnilo za tisk

šelak (E904)

črni železov oksid (E172)

propilenglikol (E1520)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Suspenzijo pelet s podaljšanim sproščanjem lahko pripravimo le v hladni vodi (neposredno pred uporabo). Podatki o drugih medijih za suspendiranje niso na voljo.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrsta ovojnine: PVC/PVDC pretisni omoti v škatli.

Velikosti pakiranj: škatla s 30 kapsulami (3 x 10 kapsul v pretisnem omotu).

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Kapsule shranjujte na varnem mestu, nedosegljivo otrokom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mundipharma Gesellschaft m. b. H.

Wiedner Gürtel 13

Turm 24, OG 15

1100 Dunaj

Avstrija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/01467/001-002

---

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27.1.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 20.8.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 6. 2020

Predpisovanje in razdeljevanje zdravila mora potekati izključno v skladu z zadnjo verzijo predpisov o narkotikih.