רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה, מאי 2020

עדכון עלונים – M.I.R. Tablets 15mg & 30mg

אנו מבקשים להביא לידיעתכם שעודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן

המרכיב הפעיל: Morphine sulfate

התוויה: For the relief of moderate to severe pain

השינויים המשמעותיים בעלונים שעל פי רוב מהווים החמרה, מפורטים להלן:

הוספת תיבות אזהרה, על פי דרישת משרד הבריאות בעלונים של תכשירים אופיואידים:

- הוספת תיבת אזהרה בנוגע לאינטראקציה עם מדכאי CNS, בנזודיאזפינים ואלכוהול (חידוד הסיכון לסדציה עמוקה, דיכוי נשימתי, קומה ומוות). הוכנס פירוט בנושא זה גם בסעיפים נוספים כגון אזהרות ותגובות בין תרופתיות.
- בעלון לצרכן הוספה גם תיבת אזהרה בנוגע לסכנת התמכרות ומינון יתר.

הוספו בעלונים אזהרות בנושאים הבאים:

sickle cell disease, תגובה אלרגית אפשרית למרכיב אזורובין בתכשיר, אי ספיקת אדרנל, שינויים הורמונאליים.

הריון והנקה:

תסמונת גמילה ביילוד עלולה להתרחש אם האם משתמשת בתרופה בהריון. בעלון לצרכן הוסף גם הסיכון לדיכוי נשימתי ביילוד וציון כי התרופה עוברת לחלב האם ולכן השימוש אינו מומלץ.

סעיף נהיגה:

אין לנהוג עד שהמטופל יידע איך התרופה משפיעה עליו (היות שמשפיעה על היכולת הקוגניטיבית וכושר הנהיגה). בעלון לרופא חודד שיש ליידע את המטופל על כך. בעלון לצרכן חודד שיש מספר תופעות לוואי שעלולות לפגוע ביכולת הנהיגה. מורגש יותר בתחילת טיפול ו/או בהעלאת מינון.

תופעות לוואי:

הוספו: Drug withdrawal (abstinence) syndrome neonatal ,Malaise ,Fatigue ,Asthenia ,Allodynia

בעלון לצרכן: ציון שדיכוי נשימתי היא תופעה חמורה ביותר, הוספו דוגמאות והבהרות למספר תופעות לוואי ותסמיניהן, וכן הוספו התופעות הבאות: אצירת שתן, הפרעות ראיה, בעיות במרה, סבילות לתרופה, תסמיני גמילה, התמכרות.

מינון יתר: בעלון לרופא הוספו: Death may occur from respiratory failure ,pneumonia aspiration

בעלון לצרכן הוספו גם הקאות.

שינויים נוספים בעלון לצרכן

התוויות נגד: הוסף חשד לחסימת מעיים.

אזהרות: יש לספר לרופא אם סובלים מנפח דם נמוך, בעיות בדרכי המרה, היפראלגזיה, תלות. הטבליות מיועדות לנטילה דרך הפה בלבד.

תגובות בין תרופתיות: תרופות חזקות מסוג אחר לטיפול בכאב כגון: בופרנורפין, נלבופין, פנטזוצין.

הפסקת התרופה: הוספו מספר תסמיני גמילה אפשריים.

מצ"ב קישור לעלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים המשמעותיים.

יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה.

למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל' 02-5893939 או בכתובת דוא"ל RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ

רוקחת ממונה

Summary of Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

M.I.R. 15

M.I.R. 30

2. Qualitative and quantitative composition

M.I.R. 15: Each tablet contains Morphine Sulfate 15 mg

M.I.R. 30: Each tablet contains Morphine Sulfate 30 mg

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Immediate release tablets

M.I.R. 15

Blue, scored tablets

M.I.R. 30

Pink, scored tablets

4. Clinical particulars

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

- Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death [see sections 4.4, 4.5].
- Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
- Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

4.1 Therapeutic indications

M.I.R tablets are indicated for the relief of moderate to severe pain.

4.2 Posology and method of administration

Route of administration

Oral.

Adults and children over 12 years:

The dosage of **M.I.R.** tablets is dependent on the severity of pain and the patient's previous history of analgesic requirements. One tablet to be taken every four to six hours or as directed by a physician.

Increasing severity of pain or tolerance to morphine will require increased dosage of **M.I.R.** tablets alone or in combination to achieve the desired relief.

Patients receiving **M.I.R.** tablets in place of parenteral morphine should be given a sufficiently increased dosage to compensate for any reduction in analgesic effects associated with oral administration. Usually such increased requirement is of the order of 100%. In such patients individual dose adjustments are required.

Elderly:

A reduction in adult dosage may be advisable.

Children 3 -12 years of age:

0.2-0.5 mg/kg/dose every 4-6 hours as needed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Respiratory depression, head injury, obstructive airways disease, paralytic ileus, acute abdomen, delayed gastric emptying, known morphine sensitivity, acute hepatic disease, concurrent administration of mono-amine oxidase inhibitors or within two weeks of discontinuation of their use.

Not recommended during pregnancy.

Not recommended for children below 3 years of age.

4.4 Special warnings and precautions for use

As with all narcotics a reduction in dosage may be advisable in the elderly, in hypothyroidism, in renal and chronic hepatic disease. Use with caution in patients with impaired respiratory function, severe bronchial asthma, convulsive disorders, acute alcoholism, delirium tremens, raised intracranial pressure, hypotension with hypovolaemia, severe cor pulmonale, opioid dependent patients, patients with a history of substance abuse, diseases of the biliary tract, pancreatitis, inflammatory bowel disorders, prostatic hypertrophy, adrenocortical insufficiency.

M.I.R. tablets should not be used where there is a possibility of paralytic ileus occurring. Should paralytic ileus be suspected or occur during use, **M.I.R** tablets should be discontinued immediately.

The major risk of opioid excess is respiratory depression.

Morphine may lower the seizure threshold in patients with a history of epilepsy.

Risk from concomitant use of sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs

Concomitant use of **M.I.R** tablets and sedative medicines, such as benzodiazepines or related drugs, may result in sedation, respiratory depression, coma and death. Because of these risks, concomitant prescribing with these sedative medicines should be reserved for patients for whom alternative treatment options are not possible.

If a decision is made to prescribe **M.I.R** tablets concomitantly with sedative medicines, the lowest effective dose should be used, and the duration of treatment should be as short as possible (see also general dose recommendation in section 4.2).

The patients should be followed closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. In this respect, it is strongly recommended to inform patients and their caregivers to be aware of these symptoms (see section 4.5).

Acute chest syndrome (ACS) in patients with sickle cell disease (SCD)

Due to a possible association between ACS and morphine use in SCD patients treated with morphine during a vaso- occlusive crisis, close monitoring for ACS symptoms is warranted.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

M.I.R. 30 tablets contain azorubin, which may cause allergic reactions.

Patients about to undergo additional pain relieving procedures (e.g. surgery, plexus blockade) should not receive **M.I.R.** tablets for 4 hours prior to the intervention . If further treatment with **M.I.R.** tablets is indicated then the dosage should be adjusted to new post-operative requirements. **M.I.R.** tablets should be used with caution pre-operatively and within the first 24 hours post-operatively. **M.I.R.** tablets should also be used with caution following abdominal surgery as morphine impairs intestinal motility and should not be used until the physician is assured of normal bowel function.

~~The patient may develop tolerance to the drug with chronic use and require progressively higher doses to maintain pain control. Prolonged use of this product may lead to physical dependence and a withdrawal syndrome may occur upon abrupt cessation of therapy. When a patient no longer requires therapy with morphine, it may be advisable to taper the dose gradually to prevent symptoms of withdrawal.~~ המידע מוזכר במקומות אחרים

Hyperalgesia that does not respond to a further dose increase of morphine sulphate may ~~very rarely~~ occur in particular in high doses. A morphine sulfate dose reduction or change in opioid may be required.

Morphine has an abuse profile similar to other strong agonist opioids and should be used with particular caution in patients with a history of alcohol and drug abuse. Morphine may be sought and abused by people with latent or manifest addiction disorders. There is potential for development of physical and/or psychological dependence (addiction) or tolerance to opioid analgesics, including morphine. The risk increases with the time the drug is used and with higher doses. Symptoms may be minimised with adjustments of the dose or dosage form, and gradual withdrawal of morphine. For individual symptoms, see section 4.8.

Opioid analgesics may cause reversible adrenal insufficiency requiring monitoring and glucocorticoid replacement therapy. Symptoms of adrenal insufficiency may include e.g. nausea, vomiting, loss of appetite, fatigue, weakness, dizziness, or low blood pressure.

Some changes that can be seen with long-term use of opioid analgesics include an increase in serum prolactin, and decreases in plasma cortisol, oestrogen and testosterone in association with inappropriately low or normal ACTH, LH or FSH levels. Clinical symptoms include decreased libido, impotence or amenorrhea which may be manifested from these hormonal changes.

עבר מסעיף 5.1

Plasma concentrations of morphine may be reduced by rifampicin. The analgesic effect of morphine should be monitored and doses of morphine adjusted during and after treatment with rifampicin.

Abuse of oral dosage forms by parenteral administration can be expected to result in serious adverse events, which may be fatal.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The concomitant use of opioids with sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs increases the risk of sedation, respiratory depression, coma and death because of additive CNS depressant effect. The dosage and duration of concomitant use should be limited (see section 4.4).

~~Morphine should be used with caution in patients who are concurrently receiving other~~ Drugs which depress the CNS include, but are not limited to: other opioids, anxiolytics, sedatives or hypnotics (including benzodiazepines), antipsychotics, antidepressants, general anaesthetics, phenothiazines, ~~other~~ tranquilisers, muscle relaxants, antihypertensives gabapentin and alcohol. ~~Interactive effects resulting in respiratory depression, hypotension, profound sedation, or coma may result if these drugs are taken in combination with the usual doses of morphine.~~

In a study involving healthy volunteers (N = 12), when a 60 mg controlled-release morphine capsule was administered 2 hours prior to a 600 mg gabapentin capsule, mean gabapentin AUC increased by 44% compared to gabapentin administered without morphine. Therefore, patients should be carefully observed for signs of CNS depression, such as somnolence, and the dose of gabapentin or morphine should be reduced appropriately.

Mixed agonist/antagonist opioid analgesics (e.g. buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) should not be administered to a patient who has received a course of therapy with a pure opioid agonist analgesic.

Medicinal products that block the action of acetylcholine, for example antihistamines, anti-parkinsons and anti-emetics, may interact with morphine to potentiate the anticholinergic adverse effects.

Cimetidine inhibits the metabolism of morphine.

Monoamine oxidase inhibitors are known to interact with narcotic analgesics producing CNS excitation or depression with hyper- or hypotensive crisis. Morphine should not be co-administered with monoamine oxidase inhibitors or within two weeks of such therapy.

Plasma concentrations of morphine may be reduced by rifampicin (see section 4.4).

Although there are no pharmacokinetic data available for concomitant use of ritonavir with morphine, ritonavir induces the hepatic enzymes responsible for the glucuronidation of morphine, and may possibly decrease plasma concentrations of morphine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

M.I.R. tablets are not recommended during pregnancy and labour due to the risk of neonatal respiratory depression. Newborns whose mothers received opioid analgesics during pregnancy should be monitored for signs of neonatal withdrawal (abstinence) syndrome. Treatment may include an opioid and supportive care.

Breastfeeding

Administration to nursing mothers is not recommended as morphine is excreted in breast milk. ~~Withdrawal symptoms may be observed in the new born of mothers undergoing chronic treatment~~.

Fertility

Animal studies have shown that morphine may reduce fertility (see 5.3 Preclinical safety data)

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Treatment with **M.I.R.** tablets may cause sedation and it is not recommended that patients drive or use machines if they experience drowsiness.

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely.

When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive.
- Do not drive until you know how the medicine affects you.

4.8 Undesirable effects

In normal doses, the commonest side effects of morphine are nausea, vomiting, constipation and drowsiness. With chronic therapy, nausea and vomiting are unusual with **M.I.R.** tablets but should they occur the tablets can be readily combined with an anti-emetic if required. Constipation may be treated with appropriate laxatives.

The following frequencies are the basis for assessing undesirable effects:

Very common (≥1/10);

Common (≥ 1/100 to < 1/10);

Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100);

Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000);

Very rare (< 1/10,000);

Not known (cannot be estimated from the available data).

	Very Common	Common	Uncommon	Not known
Immune system disorders			Hypersensitivity	Anaphylactic reaction Anaphylactoid reaction
Psychiatric disorders		Confusion Insomnia	Agitation Euphoria Hallucinations Mood altered	Drug dependence Dysphoria Thinking disturbances
Nervous system disorders		Dizziness Headache Involuntary muscle contractions Somnolence	Convulsions Hypertonia Myoclonus Paraesthesia Syncope	Allodynia Hyperalgesia (see section 4.4) Hyperhidrosis *(עבר ממקום אחר)*
Eye disorders			Visual disturbance	Miosis
Ear and labyrinth disorders			Vertigo	
Cardiac disorders			Palpitations	Bradycardia Tachycardia
Vascular disorders			Facial flushing Hypotension	Hypertension
Respiratory thoracic and mediastinal disorders			Bronchospasm Pulmonary oedema Respiratory depression	Cough decreased
Gastrointestinal disorders	Constipation Nausea	Abdominal pain Anorexia Dry mouth Vomiting	Dyspepsia Ileus Taste perversion	
Hepatobiliary disorders			Increased hepatic enzymes	Biliary pain Exacerbation of pancreatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders		~~Hyperhidrosis~~ עבר למקום אחר Rash	Urticaria	
Renal and urinary disorders			Urinary retention	Ureteric spasm
Reproductive system and breast disorders				Amenorrhoea Decreased libido Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions		~~Asthenic conditions~~ Asthenia Fatigue Malaise Pruritus	Peripheral oedema	Drug tolerance Drug withdrawal (abstinence) syndrome Drug withdrawal (abstinence) syndrome neonatal

Drug dependence and withdrawal (abstinence) syndrome
Use of opioid analgesics may be associated with the development of physical and/or psychological dependence or tolerance. An abstinence syndrome may be precipitated when opioid administration is suddenly discontinued or opioid antagonists administered, or can sometimes be experienced between doses. For management, see section 4.4.
Physiological withdrawal symptoms include: Body aches, tremors, restless legs syndrome, diarrhoea, abdominal colic, nausea, flu-like symptoms, tachycardia and mydriasis. Psychological symptoms include dysphoric mood, anxiety and irritability. In drug dependence, “drug craving” is often involved.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.
Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

https://sideeffects.health.gov.il/

4.9 Overdose

Signs of morphine toxicity and overdose are pin-point pupils, skeletal muscle flaccidity, bradycardia, hypotension, respiratory depression, pneumonia aspiration, somnolence and central nervous system depression which can progress to stupor or coma. Death may occur from respiratory failure. Circulatory failure and deepening coma may occur in more severe cases. Overdose can result in death. Rhabdomyolysis progressing to renal failure has been reported in opioid overdose.

Treatment of morphine overdose

Primary attention should be given to the establishment of a patent airway and institution of assisted or controlled ventilation.

Oral activated charcoal (50g for adults, 1g/kg for children) may be considered if a substantial amount has been ingested within one hour, provided the airway can be protected.

The pure opioid antagonists are specific antidotes against the effects of opioid overdose. Other supportive measures should be employed as needed.

In the case of massive overdose, administer naloxone 0.8 mg intravenously. Repeat at 2-3 minute intervals as necessary, or by an infusion of 2 mg in 500 ml of normal saline or 5% dextrose (0.004 mg/ml).

The infusion should be run at a rate related to the previous bolus doses administered and should be in accordance with the patient's response. However, because the duration of action of naloxone is relatively short, the patient must be carefully monitored until spontaneous respiration is reliably re-established.

For less severe overdose, administer naloxone 0.2 mg intravenously followed by increments of 0.1 mg every 2 minutes if required.

Naloxone should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to morphine overdose. Naloxone should be administered cautiously to persons who are known, or suspected, to be physically dependent on morphine. In such cases, an abrupt or complete reversal of opioid effects may precipitate an acute withdrawal syndrome.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: natural opium alkaloid

ATC code: N02A A01

Morphine acts as an agonist at opiate receptors in the CNS particularly mu and to a lesser extent, kappa receptors. Mu receptors are thought to mediate supraspinal analgesia, respiratory depression and euphoria and kappa receptors, spinal analgesia, miosis and sedation.

Central Nervous System

The principal actions of therapeutic value of morphine are analgesia and sedation (i.e., sleepiness and anxiolysis). Morphine produces respiratory depression by direct action on brain stem respiratory centers.

Morphine depresses the cough reflex by direct effect on the cough center in the medulla. Antitussive effects may occur with doses lower than those usually required for analgesia.

Morphine causes miosis, even in total darkness. Pinpoint pupils are a sign of narcotic overdose but are not pathognomonic (e.g., pontine lesions of hemorrhagic or ischemic origin may produce similar findings). Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in the setting of morphine overdose.

Gastrointestinal Tract and Other Smooth Muscle

Morphine causes a reduction in motility associated with an increase in smooth muscle tone in the antrum of the stomach and duodenum. Digestion of food in the small intestine is delayed and propulsive contractions are decreased. Propulsive peristaltic waves in the colon are decreased, while tone is increased to the point of spasm resulting in constipation.

Morphine generally increases smooth muscle tone, especially the sphincters of the gastrointestinal and biliary tracts. Morphine may produce spasm of the sphincter of Oddi, thus raising intrabiliary pressure.

Cardiovascular System

Morphine may produce release of histamine with or without associated peripheral vasodilation. Manifestations of histamine release and/or peripheral vasodilation may include pruritus, flushing, red eyes, sweating, and/or orthostatic hypotension.

Endocrine System

Opioids may affect the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal system resulting in adrenal insufficiency or hypogonadism respectively (see section 4.4).

Other Pharmacologic Effects

In vitro and animal studies indicate various effects of natural opioids, such as morphine, on components of the immune system; the clinical significance of these findings is unknown.

5.2 Pharmacokinetic properties
Morphine is well absorbed from **M.I.R.** tablets, however first pass metabolism does occur. Apart from the liver, metabolism also occurs in the kidney and intestinal mucosa. The major urinary metabolite is morphine-3-glucuronide but morphine-6-glucuronide is also formed. The half life for morphine in the plasma is approximately 2.5 - 3.0 hours.

5.3 Preclinical safety data
In male rats, reduced fertility and chromosomal damage in gametes have been reported. There are no other pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the SPC.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

M.I.R. 15: Lactose, corn starch, talc, povidone K25, magnesium stearate**,** indigotine blue (E132)**.**

Each tablet contains approximately 168 mg of lactose.

M.I.R. 30: Lactose, corn starch, talc, povidone K25, magnesium stearate**,** azorubine (E122).

Each tablet contains approximately 153 mg of lactose.

6.3 Shelf life
The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

6.4 Special precautions for storage
Store below 25^0C.

6.5 Nature and contents of container
PVC/Aluminum blisters, packs of 20 tablets.

7. Marketing authorisation holder and numbers:

M.I.R. 15: 0338325309

M.I.R. 30: 0338425310

Rafa Laboratories Ltd. POB 405, Jerusalem 9100301

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in July 2013 and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in May 2020.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו- 1986
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

מ.י.ר. 15
מ.י.ר. 30
טבליות

החומר הפעיל:
כל טבליה של **מ.י.ר. 15** מכילה: 15 מ"ג מורפין סולפט (Morphine sulfate)
כל טבליה של **מ.י.ר. 30** מכילה: 30 מ"ג מורפין סולפט (Morphine sulfate)
לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6.
ראה גם 'מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה' בסעיף 2.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.
עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
תרופה זו נרשמה לטיפול במצבך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה. הדבר חשוב במיוחד בעת שימוש בתרופה מסוג זה, שנרשמה עבורך לאחר הערכה קפדנית של התועלת מול הסיכון של שימוש בה שלא לצורך.

תרופות ממשפחת האופיואידים עלולות לגרום להתמכרות, בעיקר בשימוש ממושך, והינן בעלות פוטנציאל לשימוש לרעה ולמינון יתר. תגובה למינון יתר יכולה להתבטא בנשימה איטית ואף לגרום למוות.
וודא כי הנך מכיר את שם התרופה, המינון שהנך לוקח, תדירות המתן, משך הטיפול, תופעות הלוואי והסיכונים הפוטנציאלים.
מידע נוסף אודות הסיכון לתלות והתמכרות ניתן למצוא בקישור:
https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/risk/DocLib/opioids_he.pdf

נטילת תרופה זו עם תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים, תרופות אחרות המדכאות את מערכת העצבים המרכזית (כולל סמים) או אלכוהול עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.

1. למה מיועדת התרופה?
התרופה מיועדת לשיכוך כאבים בינוניים עד חזקים ~~שאינם מגיבים למשככי כאבים לא אופיואידים~~.
קבוצה תרפויטית: משככי כאבים אופיואידים.

2. לפני השימוש בתרופה
אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- אתה סובל מבעיות נשימה, כגון מחלה החוסמת את דרכי הנשימה או דיכוי נשימתי. התסמינים יכולים לכלול קוצר נשימה, שיעול, או נשימה איטית או חלשה מהצפוי.
- אתה סובל מפגיעת ראש .
- אתה סובל ממצב בו המעי הדק אינו פועל כראוי (חסימת מעיים, חשד לחסימת מעיים), ריקון קיבה איטי או כאב בטן חמור.
- אתה סובל ממחלת כבד אקוטית.
- אתה נוטל כיום תרופה מקבוצת מעכבי מונואמין-אוקסידאז (MAOIs) או שנטלת תרופה כזו במהלך השבועיים האחרונים. ראה סעיף 'תגובות בין תרופתיות'.
- התרופה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל שלוש שנים.
- אין להשתמש בתרופה אם את בהריון ~~או מניקה~~. *עבר לסעיף ייעודי*

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול במ. י.ר. (ובמהלכו) ספר לרופא אם:

- אתה סובל ~~או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד:~~ מבעיות ~~מערכת~~ נשימה כגון תפקוד ריאות לקוי או אסטמה ברונכיאלית חמורה. התסמינים יכולים לכלול קוצר נשימה ושיעול.
- אתה סובל ~~או סבלת בעבר~~ מתת-פעילות של בלוטת התריס (היפותירואידיזם), בעיות בכליות, בעיות כבד כרוניות: יתכן והרופא ירשום לך מינון נמוך יותר.
- אתה סובל מלחץ תוך גולגולתי מוגבר (שיכול להתבטא בכאבי ראש חמורים ובחילות).
- אתה סובל או סבלת בעבר מאפילפסיה, פרכוסים או עוויתות.
- אתה סובל מאנמיה חרמשית, לחץ דם נמוך או נפח דם נמוך.
- אתה סובל מבעיית לב חמורה כתוצאה ממחלת ריאות כרונית (cor pulmonale).
- אתה סובל מדלקת בלבלב (הגורמת לכאבים חמורים בבטן ובגב); בעיות בכיס המרה או בדרכי המרה; מחלת מעי דלקתית; בעיות בבלוטת הערמונית (פרוסטטה).
- אתה חש רגישות מוגברת לכאב (היפראלגזיה), למרות העובדה שהרופא הורה לך לעלות במינון. במקרה כזה יש לפנות לרופא שיחליט אם לשנות את המינון או לרשום לך תרופה אחרת.
- אתה סובל מתפקוד לקוי של בלוטת האדרנל (יותרת הכליה). אם אתה חווה חולשה, עייפות, חוסר תיאבון, בחילות, הקאות או לחץ דם נמוך, הדבר יכול להעיד על תפקוד לקוי של בלוטות האדרנל.
- מתרחשות התופעות הבאות: ירידה של החשק המיני, אין-אונות, הפסקת הווסת. תסמינים אלה יכולים להיגרם מיצור מופחת של הורמוני מין.
- פיתחת בעבר תלות ו/או התמכרות לסמים, תרופות או אלכוהול. כמו כן ספר לרופא אם אתה מרגיש שאתה הופך תלוי בתרופה בזמן השימוש. הדבר יכול להתבטא במחשבות על המנה הבאה, אפילו אם אתה לא נזקק לה להקלת הכאב.

- אתה חש תסמיני גמילה (לפרוט התסמינים ראה סעיף 3 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה'). במקרה כזה הרופא עשוי לשנות את סוג התרופה שאתה נוטל או את המרווח בין המנות.

- ~~/או כלי הדם (למשל~~, ~~(כגון מחלת אדיסון)~~, , ~~מערכת השתן, מערכת העיכול~~.
-
- ~~אם סבלת בעבר מתסמיני גמילה (בעקבות הפסקת שימוש בתרופות או בסמים), כגון: אי-שקט, חרדה, רעד או הזעה.~~

<u>אזהרות נוספות</u>

- טבליות מ.י.ר. מכילות מורפין, מרכיב אופיואידי, והינן בעלות פוטנציאל לשימוש לרעה. יש לנקוט כל אמצעי זהירות על מנת למנוע הגעת התרופה לאדם שאינו המטופל.
- שימוש ממושך עלול לגרום לתלות!
- יש להימנע ממעבר פתאומי ממצב שכיבה/ישיבה לעמידה כדי למנוע סחרחורת ובמקרים קיצוניים עילפון.
- אם אתה עומד לעבור ניתוח (כולל דנטלי) או כל פעולה אחרת הכרוכה בהרדמה, יש לספר לרופא שאתה נוטל תרופה זו. השימוש אינו מומלץ לפני ניתוח. ~~ולפחות~~ יש להשתמש בזהירות יתרה עד ל-24 שעות לאחר הניתוח ועל פי ~~אלא אם כן הורה זאת~~ הוראות הרופא.
- זהירות רבה נדרשת בקשישים, עקב רגישותם המוגברת לתרופה. יתכן והרופא ימליץ על מינון מופחת.
- יתכן ותחווה שינויים הורמונאליים במהלך הטיפול בתרופה.
- ~~אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי (במיוחד למשככי כאבים אופיואידים אחרים), עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.~~

ילדים ומתבגרים: התרופה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל שלוש שנים.

בדיקות ומעקב:

- במהלך טיפול ממושך עליך לעבור הערכות תקופתיות על מנת להעריך את המשך הצורך בתרופה.
- יתכן והרופא יבצע מעקב אחר שינויים הורמונאליים אפשריים.

<u>תגובות בין תרופתיות</u>

שימוש במקביל במ.י.ר עם תרופות סדטיביות (כאלה הגורמות להרגעה או משרות שינה), כגון בנזודיאזפינים או תרופות דומות מעלה את הסיכון לישנוניות, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי) ותרדמת ועלול להיות מסכן חיים. לכן יש לשקול שימוש במקביל, רק במידה ולא קיימות אפשרויות טיפול אחרות. למרות זאת, אם הרופא שלך רושם מ.י.ר ביחד עם תרופות סדטיביות, הוא עשוי להגביל את המינון ומשך הטיפול המשולב. יש לספר לרופא על כל התרופות הסדטיביות שאתה נוטל ולמלא בקפידה את המלצות הרופא לגבי המינון. רצוי לבקש מחברים וקרובים שישימו לב לתסמינים שהוזכרו. יש לפנות לרופא אם אתה חש בתסמינים אלה.

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- אין להשתמש במ.י.ר יחד עם תרופות מקבוצת מעכבי מונואמין-אוקסידאז (MAOIs) כגון טרנילציפרומין, פנלזין, איזוקרבוקסזיד, מוקלובמיד, לינזוליד או אם נטלת תרופה מקבוצה זו במהלך השבועיים האחרונים – ראה סעיף 'אין להשתמש בתרופה אם'.
- תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית כגון: תרופות להרגעה ולשינה כולל בנזודיאזפינים; תרופות לטיפול בהפרעות נפשיות מסוימות כגון פנותיאזינים; נוגדי דיכאון, חומרים מרדימים לניתוחים ומשככי כאבים אופיואידים אחרים.
- תרופות חזקות מסוג אחר לטיפול בכאב כגון: בופרנורפין, נלבופין, פנטזוצין.
- תרופות להרפיית שרירים; תרופות לטיפול בלחץ דם גבוה.
- סימטידין (לטיפול בבעיות עיכול, צרבת, כיב קיבה).
- תרופות מסוימות נגד בחילות והקאות.
- אנטיהיסטמינים נגד אלרגיה.
- ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת); ריטונוויר (נגד נגיף ה-HIV / איידס).
- תרופות אנטיכולינרגיות או בעלות פעולה אנטיכולינרגית (כגון, תרופות לטיפול בפרקינסון).
- גבפנטין (לטיפול באפילפסיה או כאב נוירופתי).

שימוש בתרופה ומזון:
ניתן ליטול את התרופה ללא קשר לזמני הארוחה.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול:
אין לשתות אלכוהול בתקופת הטיפול בתרופה זו.
שתיית אלכוהול בזמן השימוש בתרופה עלולה לגרום לך להרגיש ישנוני.

הריון והנקה:
אין להשתמש בתרופה אם את בהריון או מניקה.
- אין להשתמש במהלך הריון ולידה בגלל הסיכון לדיכוי נשימתי ביילוד.
- שימוש ארוך טווח במהלך הריון, עלול לגרום לתסמיני גמילה ביילוד, הדורשים טיפול רפואי. התסמינים יכולים לכלול: בכי צורם, אי שקט/חוסר מנוחה, רעד, קשיים בהאכלה, הזעה.
- השימוש בתרופה אינו מומלץ בהנקה, היות שמורפין עובר לחלב האם.

נהיגה ושימוש במכונות:
השימוש בתרופה זו עלול לגרום למספר תופעות לוואי שעלולות להשפיע על יכולתך לנהוג או להפעיל מכונות (לדוגמא נמנום, סחרחורת). ראה סעיף 4 לרשימת תופעות הלוואי המלאה. בדרך כלל תופעות לוואי אלה מורגשות יותר בתחילת הטיפול ו/או בהעלאת המינון. במידה ואתה חש בתופעות אלה, ו/או כל תופעה אחרת שעלולה להשפיע על הנהיגה, אין לנהוג או להפעיל מכונות. אין לנהוג עד שתדע כיצד התרופה משפיעה עליך.

~~השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות ומסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות.~~ באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

• הטבליות מכילות לקטוז (סוג של סוכר). אם נאמר לך שיש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, יש לידע את הרופא לפני נטילת תרופה זו. ~~אם אתה רגיש ללקטוז, יש לידע את הרופא לפני נטילת תרופה זו~~ (ראה סעיף 6).
• טבלית מ.י.ר 30 מכילה אזורובין (E122) שעלול לגרום לתגובות אלרגיות.

3 . כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתרופה.
המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.
הטבליות מיועדות לנטילה דרך הפה בלבד.
המינון המקובל בדרך כלל הוא:
• המינון ייקבע על ידי הרופא בהתאם לגילך, משקלך, חומרת הכאב שלך ותגובתך לטיפול. בדרך כלל יש לקחת מנה כל 4 עד 6 שעות.
• התרופה אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל שלוש.

אין לעבור על המנה המומלצת.
אם במהלך הטיפול בתרופה אתה ממשיך לחוש כאב - פנה לרופא.
אין לשנות את המינון, ללא הוראה מהרופא.
יש לבלוע את התרופה עם מים.
אין מידע לגבי כתישה/לעיסה.
ניתן לחצות את הטבליה על פי קו החציה המסומן.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר~~: אם אתה או ילד נטל/ת מנת יתר,~~ או אם בטעות בלע מן התרופה אדם שאינו המטופל, יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים, ולהביא את אריזת התרופה. תסמיני מינון יתר עשויים לכלול בחילות, הקאות, סחרחורות, נמנום רב, דלקת ריאות (שתסמיניה יכולים לכלול קוצר נשימה, שיעול וחום). כמו כן עלולים להופיע קשיי נשימה (עד כדי דיכוי נשימתי) שעלולים לגרום לאובדן הכרה ואף למוות. תסמינים אלה דורשים עזרה רפואית דחופה.

אם שכחת ליטול את התרופה: אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב יש ליטול מנה מיד כשנזכרת, אך ~~בכל מקרה~~ יש להקפיד שיהיה הפרש של לא פחות מארבע שעות בין מנה למנה. ~~בשום אופן~~ אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.
גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא, וגם אז רק באופן הדרגתי.

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה: אין להפסיק ליטול את התרופה ~~בפתאומיות~~, אלא אם כן הרופא הורה זאת. אם אתה רוצה להפסיק את נטילת התרופה, יש להיוועץ ברופא שינחה אותך כיצד לעשות זאת. הרופא בדרך כלל ימליץ לך להפסיק את השימוש בתרופה בהדרגה על מנת להפחית את הסיכון להופעת ~~כדי שלא תחווה~~ תסמיני גמילה כגון כאבים בגוף, רעד, שלשולים, כאבי בטן, בחילות, תסמינים דמויי שפעת, דפיקות לב מהירות, הגדלת אישונים. תסמינים פסיכולוגיים יכולים לכלול תחושה של חוסר סיפוק, אי-שקט, חרדה. ~~או הזעה~~.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.
אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש במ.י.ר. עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

יש להפסיק את הטיפול ולפנות מיד לרופא או לחדר מיון בבית חולים אם מופיעות תופעות הלוואי הבאות (אינן שכיחות):

- תגובה אלרגית או אנפילקטית (יכולה להתבטא בצפצופים פתאומיים בנשימה, קשיי נשימה, סחרחורת, נפיחות באזור הפנים, העפעפיים או השפתיים, פריחה ו/או גרד במיוחד כאלה המשפיעים על אזורים נרחבים בגוף).
- דיכוי נשימתי. תופעת לוואי זו היא חמורה ביותר ומתבטאת בנשימה איטית ו/או חלשה מהרגיל.

- ~~, נמנום עמוק, , כאבי בטן עזים, , אובדן הכרה.~~

<u>תופעות לוואי נוספות:</u>

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה): בחילות, עצירות (הרופא יוכל לרשום לך תרופה משלשלת כדי להתגבר על בעיה זו ~~תופעות אלו~~).

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100): יובש בפה, אובדן תיאבון, כאב או אי נוחות בבטן; הקאות (תופעה זו בדרך כלל חולפת לאחר מספר ימים, אולם הרופא יכול לרשום לך תרופה נוגדת הקאות אם הבעיה ממשיכה); נמנום (לרוב מופיע כשאתה מתחיל להשתמש בתרופה או בהעלאת המינון, אך חולף בדרך כלל לאחר מספר ימים); סחרחורת, כאב ראש, בלבול, קשיי שינה; חולשה בלתי רגילה; תחושה כללית רעה, עייפות; התכווצויות שרירים בלתי רצוניות; פריחה או גרד בעור.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000): הפרעות בעיכול, שינויים בטעם; חסימת מעיים; ורטיגו (תחושת סחרור), עילפון, עוויתות/פרכוסים; אי-שקט, שינויים במצב הרוח, הזיות, אופוריה (תחושת שמחה עילאית); נוקשות שרירים; קוצר נשימה (עווית סימפונות), קשיי נשימה (שיכולים להיות כתוצאה מנוזלים בריאות), צפצופים בנשימה, בצקת ריאות; חוסר תחושה או עקצוצים; קושי במתן שתן, אצירת שתן; לחץ דם נמוך, האדמת הפנים (הסמקה); פלפיטציות (דפיקות לב חזקות במיוחד, מהירות או לא סדירות); התנפחות הידיים, הקרסוליים או כפות הרגליים (בצקת פריפרית); אורטיקריה; עליה באנזימי כבד (נראית בבדיקות דם ויכולה להעיד על בעיה בתפקוד הכבד); הפרעות ראיה (כגון טשטוש ראיה); עוויתות שרירים.

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה): מצב רוח ירוד, מחשבות לא רגילות; רגישות מוגברת לכאב; ירידה בגודל האישונים בעין; דפיקות לב מהירות או איטיות; לחץ דם גבוה; ירידה ברפלקס השיעול; כאבי בטן עוויתיים ו/או אי נוחות בבטן (שיכולים לנבוע מבעיות במרה); החמרת תסמינים של דלקת בלבלב; היעדר ווסת, ירידה בחשק המיני, אין אונות; סבילות לתרופה; תסמיני גמילה או תלות (ראה בסעיף 3 'אם אתה מפסיק את נטילת התרופה'); תסמיני גמילה בתינוקות שאימהותיהם השתמשו בתרופה במהלך הריון (ראה בסעיף 2 'הריון והנקה'); הזעת יתר, התמכרות.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

https://sideeffects.health.gov.il/

5 . איך לאחסן את התרופה?

<u>מנע הרעלה</u>! תרופה זו <u>במיוחד</u> יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה שעלולה לגרום לנזק מסכן חיים . ראה סעיף 'אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר'.

אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

כאשר אינך זקוק עוד לטבליות, התייעץ עם הרוקח על אופן סילוקן.

- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל-25°C.

6. מידע נוסף

- **נוסף על החומר הפעיל, הטבליות מכילות גם את החומרים הבאים:**

מ. י.ר. 15: Lactose, corn starch, talc, povidone K25, magnesium stearate, indigotine blue (E132)
כל טבליה מכילה כ- 168 מ"ג לקטוז.

מ. י.ר. 30: Lactose, corn starch, talc, povidone K25, magnesium stearate, azorubine (E122)
כל טבליה מכילה כ- 153 מ"ג לקטוז.

- **כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?**

מ. י.ר. 15: טבליות עגולות בצבע תכלת עם קו חציה, באריזת מגשיות של 20 טבליות.
מ. י.ר. 30: טבליות עגולות בצבע ורוד עם קו חציה, באריזת מגשיות של 20 טבליות.

היצרן ובעל הרישום: מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:
מ. י.ר. 15: 0338325309
מ. י.ר. 30: 0338425310

פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות, ותוכנו נבדק ואושר על ידו באוגוסט 2013 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות במאי 2020.

לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.