

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Долтард 30 mg таблетки с удължено освобождаване
Doltard 30 mg prolonged-release tablet

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

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

За пълен списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване. Жълти изпъкнали таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Лечение на силна 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050031
Разрешение №	П-7053 / 04.03.2010
Одобрение №	/



Чернодробна недостатъчност

Елиминационният полуживот е удължен при пациенти с чернодробна недостатъчност. Поради това, морфин трябва да се прилага с внимание (вж. точка 4.4) и дозовият интервал може да бъде удължен.

Бъбречна недостатъчност

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).

Начин на приложение

Таблетките с удължено освобождаване трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

Долтард е противопоказан 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

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

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

Морфин е опиоиден агонист и както с другите опиоидни агонисти с него може да се злоупотреби. Поради това той трябва да се прилага с внимание при опиоидно-зависими пациенти.

Долтард има свойства за пристрастяване. Продължителна употреба може да доведе до развитие на толеранс, физическа или психическа зависимост. Има доклади за зависимост и злоупотреба с морфин.

Внезапно прекратяване на приема може да предизвика абстинентни симптоми (вж. точка 4.8). При пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарства или лекарствена зависимост Долтард трябва да се прилага за кратък период от време и под стриктен медицински контрол.



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 при следните случаи:

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:

Дихателната честота трябва да се наблюдава внимателно. Сънливостта може да бъде признак на декомпенсация.

Когато е предписано едновременно друго лечение с болкоуспокояващи лекарства е важно е да се намали дозата на морфин, тъй като тази комбинация повишава риска от внезапна дихателна недостатъчност.

Хроничен запек и други чревни нарушения:

Опиоидите подтискат перисталтичните 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, особено 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.

Долтард трябва да се прилага с внимание при пациенти:

- С нарушения в съзнанието.
- С гърчове.
- Със заболявания на жлъчните пътища.
- С панкреатит.
- 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 обркване и запек.

Заболяванията на простатата и пикочните пътища, които се наблюдават често при тази популация, повишават риска от задържане 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 лекарства и други форми на взаимодействие

Лечение на зависимост

Едновременното лечение с опиоидни агонисти/антагонисти, включително налтрексон

Механизъм: Конкуrentно свързване с опиоидните рецептори.

Ефект: Усилване на абстинентните симптоми.

Централна нервна система

MAO инхибитори

Механизъм: Неизвестен.

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

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

Механизъм: Адитивно подтискане на ЦНС.

Ефект: Може да предизвика подтискане на дишането, хипотензия, изразена седация или кома. Морфин трябва да се използва с внимание при пациенти с предприето подтискащо лечение на ЦНС (вж. точка 4.4).

Трициклични антидепресанти

Амитриптилин и кломипрамин може да усилят аналгетичния ефект на морфин.

Причината за това може да бъде, че тези лекарства повишават бионаличността на морфин.

Антибиотици

Рифампицин

Механизъм: повишен метаболизъм на морфин чрез индукция на чернодробния ензим цитохром P450 3A4.

Ефект: Намален аналгетичен ефект.



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 потискане на ЦНС.

Ефект: Усилена седация. Едновременно приложение 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 Бременност и кърмене

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.

При новородени от майки, редовно приемали морфин по време на бременността, абстинентни симптоми са чести.

Морфин преминава плацентата и може да предизвика потискане 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 потискане 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.

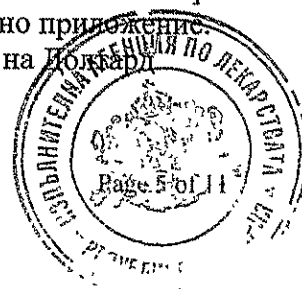
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Означен.

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 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.

Честота	Много често (>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)
Органна класификация					
Изследвания		Повишена секреция на АДН.			
Сърдечни нарушения			Палпитации.	Брадикардия или тахикардия.	
Нарушения на нервната система	Седиране, сънливост (обикновено намалява след няколко дни лечение), главоболие.	Парестезия, нестабилност, замаяване.	Повишено вътречерепно налягане, синкоп, слабост, тремор.		Високи дози могат да доведат до възбуда на ЦНС (хипералгезия, алодиния, които няма да отговорят на повисоки дози морфин) епилептиформни спазми, миоклонус.
Очни нарушения		Миоза.	Нарушения в зрението, включително неясно виждане, двойно виждане, нистагъм.		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Депресия на дишането зависеща от дозата.	Бронхоспазъм, диспнея, намален кашличен рефлекс.	Оток на белия дроб.	Астматичен пристъп при свръхчувствителност.	
Стомашно-чревни нарушения	Запек, гадене, повръщане, сухота в устата.	Диспепсия, диария.	Паралетичен илеус, промени във вкуса.		
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, предизвикана от морфин), повишено изпотяване.			

Честота	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)
Органна класификация					
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната 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 хипотензия, зачервяване на лицето.	Хипертензия.	
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, хиперактивност, запушен нос, конвулсии и силен креслив плач) са били наблюдавани при деца на майки, които са приемали морфин (вж. точка 4.4). Физическо неразположение, толеранс.		
Нарушения на имунната система			Анафилактични/анфилактоидни реакции, алергични реакции.		
Хепато-билиарни нарушения			Спазми на жлъчния тракт, увеличени чернодробни показатели.	Панкреатит.	
Нарушения на половата система и млечните жлези			Аменорея.		



Честота	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)
Органна класификация					
Психични нарушения	Промени в настроението (обичайно еуфория, рядко дисфория)	Депресия, объркване, сънливост, промяна в степента на активност (обикновено супресия, рядко екситация) и промени в познавателния и сензорен капацитет (като промени в мотивацията, нарушения във възприятията) халюцинации (преходни), кошмари, особено при пациенти в старческа възраст). Дезориентация	Психическа и фицическа зависимост, еуфория, безпокойство, възбуда, намалено либидо, импотентност.		

4.9 Предозиране

Токсичност

При отделните пациенти има голяма вариабилност в чувствителността към морфин. При възрастни, симптомите на токсичност могат да настъпят след приложение на единична доза, еквивалентна на подкожна или интравенозна доза от приблизително 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, 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, особено след интравенозно приложение, може да настъпят апнея, циркулаторен колапс, сърдечен арест и смърт.

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. Опионидният 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, интравенозна 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 ДАННИ

Терапевтична група

Опиоиди, натурални опиоеви алкалоиди. АТС код: N 02 AA 01

5.1 Фармакодинамични свойства

Морфин се свързва към стереоспецифичните рецептори в ЦНС. Това променя перцепцията за болка, както 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 κ (капма) 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.

κ (капма) рецептор: Спинална аналгезия, констрикция на зеничните мускули и седиране.

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 настъпва приблизително след 4 часа. Аналгетичния ефект достига максимално ниво 2-5 часа след приложение на таблетка с удължено освобождаване и продължава 8-12 часа. Корелацията между плазменото ниво на морфин и терапевтичния ефект е все още дискуссионна.

Разпределение

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

Морфин преминава плацентата и се екскретира с майчиното мляко.



Метаболизъм

Морфин се свързва 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, особено след повтарящо се орално приложение. Морфин-3-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 естер сулфат. Ентерохепаталната циркулация вероятно е налична.

Елиминиране

Морфин се екскретира като метаболити, предимно през бъбреците. Все пак приблизително 10 % се екскретират чрез жлъчката с фецеса. Приблизително 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 Преклинични данни за безопасност

Настъпването на конгенитални 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.

Клиничната значимост на тези факти при употребата на морфин по време на бременност е все още неясна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки с удължено освобождаване 30 mg:

Пропилен гликол (E 1520), рибофлавин, титанов диоксид (E171), магнезиев стеарат (E 470b), хипромелоза 15 (E 464), талк (E 553b), хидроксиетилцелулоза, повидон 90 (E 1201), хипромелоза 10,000 (E 464), лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

Блистер: 2 години.

Съгласна бутилка: 3 години.



6.4 Специални условия за съхранение

Няма.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съклена бутилка съдържаща 100 таблетки с удължено освобождаване.
Картонена кутия съдържаща блистер с 20 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Инструкции за употреба и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nycomed Danmark A/S
Langebjerg 1
4000 Roskilde, Дания

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20050051

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

02.02.2005

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

12 септември 2007

