

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Долтард 30 mg съдържа лактоза монохидрат (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

За пълен списък на помощните вещества вж. точка 6.1 Списък на помощните вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.
Жълти изпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на силна хронична болка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Препоръчителна начална доза:

Възрастни

30-100 mg всеки 12 часа.

Пациенти в старческа възраст

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

Деца

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

Чернодробна недостатъчност

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20050051
Разрешение №	63796 31-10-2023
ВО/МА/МР -	
Датум на изд.	



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

Бъбречна недостатъчност

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

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

Намален мотилитет на стомашно-чревния тракт

При дозиране при пациенти с намален мотилитет на стомашно-чревния тракт трябва да се обърне специално внимание (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Прекратяване на лечението

Внезапното преустановяване на приложението на опиоиди може да предизвика поява на абстинентен синдром. По тази причина е необходимо дозата да се намалява постепенно преди да се преустанови лечението.

Начин на приложение

Таблетките с удължено освобождаване трябва да се поглъщат цели.

Цели на лечението и преустановяване на употребата

Преди започване на лечение с Долтард 30 mg заедно с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включваща продължителност и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението, в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от лечение с Долтард 30 mg, може да бъде препоръчано дозата да се понижава постепенно, за да се предотвратят симптомите на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се вземат предвид вероятността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

Долтард 30 mg не трябва да се използва по-дълго от необходимото.

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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие);
- Паралитичен илеус или стомашно-чревна обструкция;
- Дихателна депресия, тежка бронхиална астма или обструктивно белодробно заболяване;
- Тежка чернодробна недостатъчност;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Специални предупреждения

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

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

Едновременната употреба на алкохол с Долтард води до усилване на нежеланите ефекти на морфин: едновременната употреба трябва да се избягва (виж точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Едновременното приложение на опиоиди и габапентиноиди може да доведе до седиране, респираторна депресия, кома и смърт.

Доказано е, че опиоидите намаляват подвижността на червата. Илеусът е известно следоперативно усложнение, особено след интраабдоминална хирургия с опиоидна аналгезия.

Трябва да бъдат взети мерки за наблюдение за намален мотилитет на червата при следоперативни пациенти, приемащи опиоиди.

Остър коронарен синдром (ACS) при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия (SCD): поради възможна връзка между ACS и употребата на морфин при пациенти със SCD, лекувани с морфин по време на вазоклузивна криза, е необходимо внимателно проследяване за симптоми на ACS.

Надбъбречна недостатъчност: Опиоидните аналгетици могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща наблюдение и заместителна терапия с глюкокортикоиди. Симптомите на надбъбречната недостатъчност могат да включват, например: гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замаяност или ниско кръвно налягане.

Намалено количество полови хормони и повишена концентрация на пролактин: продължителната употреба на опиоидни аналгетици може да доведе до понижени нива на полови хормони и повишени на пролактин. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.

Хипералгезия: Хипералгезия, която не реагира на по-нататъшното повишаване на дозата на морфин, може да възникне при особено високи дози. Може да се изисква намаляване на дозата на морфин или промяна на опиоида.

Перорална антитромбоцитна терапия с инхибитор на P2Y₁₂: в рамките на първия ден от съпътстващия P2Y₁₂ инхибитор и лечение с морфин, е наблюдавана намалена ефикасност на лечението с P2Y₁₂ инхибитор (вижте Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие 4.5).

Дихателни нарушения по време на сън:

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия, по време на сън. Употребата на опиоиди увеличава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациентите, при които се наблюдава ЦСА, следва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР):



Във връзка с лечението с морфин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), която може да бъде животозастрашаваща или с летален изход. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на първите 10 дни от лечението. Пациентите следва да бъдат информирани за признаците и симптомите на AGEP и да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат такива симптоми.

Ако се появят признаци и симптоми, показващи тези кожни реакции, морфинът трябва да бъде преустановен и да се обмисли алтернативно лечение.

Хепатобилиарни нарушения:

Морфинът може да доведе до нарушена функция и спазъм на сфинктера на Oddi, което повишава интрабилиарното налягане и увеличава риска от поява на симптоми от страна на жлъчните пътища и панкреатит.

Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост):

При многократно приложение на опиоиди, като например Долтард 30 mg, може да се развият толеранс и физическа и/или психическа зависимост.

Прилагайте Долтард в намалени дози и с най-голямо внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с други наркотични средства, успокоителни и трициклически антидепресанти, както и с МАО-инхибитори (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение)

Перорална терапия с антитромбоцитни инхибитори на P2Y₁₂

През първия ден от едновременното лечение с инхибитори на P2Y₁₂ и морфин е наблюдавана намалена ефикасност на лечението с инхибитор на P2Y₁₂ (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

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

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

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

Предпазни мерки при употреба

Долтард трябва да се прилага с внимание при следните случаи:

Остър гръден синдром (ОГС) при пациенти със сърповидно-клетъчна болест (СКБ)

Поради възможна връзка между ОГС и употребата на морфин при пациенти със СКБ, лекувани с морфин по време на вазо-оклузивна криза е наложително внимателното наблюдение за симптоми на ОГС.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици могат да предизвикат обратима надбъбречна недостатъчност, която изисква наблюдение и прилагане на глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на надбъбречна недостатъчност могат да включват напр. гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замайване или ниско кръвно налягане.

Понижение на нивата на половите хормони и повишение на пролактина

Дългосрочната употреба на опиоидни аналгетици може да бъде свързана с понижение на нивата на половите хормони и повишение на пролактина. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.

Хипералгезия



Възможна е поява на хипералгезия, която не се повлиява от по-нататъшно увеличаване на дозата морфин, особено при прилагане на високи дози. Може да се наложи намаляване на дозата морфин или смяна на опиоида.

Повишено вътречерепно налягане и травма на главата

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

Дихателна недостатъчност

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. В тази връзка силно се препоръчва пациентите и грижещите се за тях лица да бъдат информирани за тези симптоми (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Зависимост и синдром на отнемане (абстинентен синдром)

Използването на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитието на физическа и/или психическа зависимост или толерантност. Рискът се увеличава с увеличаването на продължителността на времето на употреба и с прилагането на по-високи дози на лекарството. Симптомите могат да бъдат сведени до минимум чрез корекция на дозата или лекарствената форма и постепенно преустановяване на приема на морфин. За отделните симптоми (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При употреба на морфин съществува потенциал за злоупотреба, подобен на други силни опиоидни агонисти, и той трябва да се използва със специално внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.

Хроничен запек и други чревни нарушения:

Опиоидите подтискат 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.

Многократната употреба на Долтард 30 mg може да доведе до разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). По-високата доза и по-дългата продължителност на лечението с опиоид може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на Долтард 30 mg може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя/сестри) за разстройство, дължащо се на употребата на вещества (включително злоупотреба с алкохол), при лица, понастоящем използващи тютюневи продукти или при пациенти с 7 лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и личностни разстройства).

Морфин може да понижи прага за възникване на гърчове при пациенти с епилепсия. Риск при съпътстваща употреба на седативни лекарства, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства. Съпътстващата употреба на Долтард и седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства може да доведе до седиране, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове предписването на тези седативни лекарства като съпътстващо приложение трябва да бъде запазено за пациенти, за които не е възможно алтернативно лечение. Ако се вземе решение Долтард да се предписва като съпътстващо приложение със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението да бъде възможно най-кратка.

Долтард трябва да се прилага с внимание при пациенти:



- С нарушения в съзнанието.
- С гърчове.
- Със заболявания на жлъчните пътища.
- С 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).
- Имащи зависимост към алкохол (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

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).

Преди започване на лечение с Долтард 30 mg и по време на лечението с пациента трябва да се обсъдят целите на лечението и схема за преустановяване на лечението (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Ако се появят такива признаци, пациентите следва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на поведение, свързано със засилено търсене на лекарството (напр. търсене на лекаря за по-ранно изписване на лекарството). Това включва установяване на съпътстваща употреба на опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

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 бъбречната функция. Едновременното приложение на други лекарства, особено трициклически антидепресанти, допълнително повишават риска от нежелани реакции, като объркване и запек. Заболяванията на простатата и пикочните пътища, които се наблюдават често при тази популация, повишават риска от 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 лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното лечение с опиоидни агонисти/антагонисти, включително налтрексон

Механизъм: Конкурентно свързване с опиоидните рецептори.

Ефект: Усилване на абстинентните симптоми.

Централна нервна система



МАО инхибитори

Механизъм: Неизвестен.

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

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

Механизъм: Адитивно подтискане на ЦНС.

Ефект: Съпътстващата употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства повишава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния депресивен ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността при съпътстваща употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Трициклически антидепресанти

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

Антибиотици

Рифампицин и рифампетин

Механизъм: Рифампицин индуцира CYP3A4 в черния дроб, като по този начин увеличава метаболизма на морфин, кодеин и метадон. По този начин ефектът на тези опиоиди се намалява или се противодейства.

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

Наблюдава се забавена и намалена експозиция на перорална антитромбоцитна терапия с инхибитор на P2Y₁₂ при пациенти с остър коронарен синдром, лекувани с морфин. Това взаимодействие може да бъде свързано с намален стомашно-чревен мотилитет и да се прилага за други опиоиди. Клиничното значение е неизвестно, но данните показват потенциала за намалена ефикасност на инхибитора на P2Y₁₂ при пациенти, които приемат едновременно морфин и инхибитор на P2Y₁₂ (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При пациенти с остър коронарен синдром, при които морфинът не може да бъде задържан и бързото инхибиране на P2Y₁₂ се счита за решаващо, може да се помисли за използването на парентерален инхибитор на P2Y₁₂.

Едновременното приложение на морфин и антихипертензивни лекарства може да увеличи хипотензивните ефекти на антихипертензивни средства или други лекарства с хипотензивни ефекти.

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

Морфин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които едновременно получават други потискащи централната нервна система вещества, включително седативи или хипнотици, общи анестетици, фенотиазини, други успокоителни, миорелаксанти, антихипертензивни лекарства, габапентин или прегабалин, и алкохол. Това може да доведе до взаимодействия, водещи до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация или кома, ако тези лекарства се приемат в комбинация с терапевтични дози морфин.

Други

Алкохол



Механизъм: Адитивно подтискане на ЦНС.

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

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

Перорална антитромбоцитна терапия с инхибитор на P2Y₁₂

Наблюдавана е забавена и намалена експозиция на перорална антитромбоцитна терапия с P2Y₁₂ инхибитор при пациенти с остър коронарен синдром, лекувани с морфин. Това взаимодействие може да е свързано с намален стомашно-чревен мотилитет и се отнася към други опиоиди.

Клиничното значение е неизвестно, но данните показват потенциал за намалена ефикасност на инхибитора на P2Y₁₂ при пациенти, приемащи едновременно морфин и инхибитор на P2Y₁₂ (вижте: Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба 4.4). При пациенти с остър коронарен синдром, при които морфинът не може да бъде спрял и бързото инхибиране на P2Y₁₂ се счита за решаващо, може да бъде разгледано използването на парентерален инхибитор на P2Y₁₂.

4.6 Фертилитет, 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.

Новородените, чиито майки са получавали опиоидни аналгетици по време на бременността, трябва да се наблюдават за признаци на синдром на отнемане (абстиненция) при новороденото. Лечението може да включва опиоидно и поддържащо лечение.

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

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

Кърмене

Морфин не трябва да се използва по време на кърмене.

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

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че морфин може да намали фертилитета (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Седацията обикновено намалява след няколко дни лечение.

При пациенти с предиспозиция може да настъпят спазми на жлъчните и пикочните пътища.

Най-големият риск при употребата на морфин е респираторна депресия, и в по-малка степен циркулаторна депресия.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

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 ($<1/10\,000$)	С неизвестна честота
Органи класификация						
Изследвания		Повишена секреция на ADH.				
Сърдечни нарушения			Палпитации	Брадикардия или тахикардия		
Нарушения на нервната система	Седиране, сънливост (обикновено намалява след няколко дни лечение), главоболие.	Парестезия, нестабилност, замайване, примайване, припадъци.	Повишено вътречерепно налягане, синкоп, слабост, тремор.		Високи дози могат да доведат до възбуда на ЦНС (хипералгезия, алодиния, които няма да отговорят на по-високи дози морфин) епилептиформни спазми, миоклонус.	Алодиния, хипералгезия (вж. точка 4.4), хиперхидроза.
Очни нарушения		Миоза	Нарушения в зрението, включително неясно виждане, двойно виждане, нистагъм, визуално увреждане.			



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)	С неизвестн а честота
Органна класификац ия						
Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения	Депресия на дишането зависеща от дозата.	Бронхоспазъм, диспнея, намален кашличен рефлекс.	Оток на белия дроб	Астматичен пристъп при свръхчувствите лност		Синдром на централ на сънна апнея
Стомашно- чревни нарушения	Запек, гадене, повръщане, сухота в устата.	Диспепсия, диария.	Сухота в устата, промени във вкуса.			Паралити чен илеус, пост- оператив ен илеус, панкреат ит.
Нарушени я на бъбреците и пикочните пътища		Проблеми с уринирането (затруднено уриниране и задържане на урината).	Спазми на пикочните пътища.			
Нарушени я на кожата и подкожнат а тъкан		Обрив, уртикария, сърбеж (поради хистаминоват а либерация, предизвикана от морфин), повишено изпотяване.				Остра генерали зирана екзентем атозна постулоз а (AGEP), хиперхид роза.
Нарушени я на мускулно- скелетната система и съедините лната тъкан		Болки в гърба	Крампи, скованост на мускулите.			
Нарушени я в метаболиз ма и храненето		Липса на апетит				
Инфекции и паразитози		Инфекция на пикочните пътища.				



Честота Органна класификация	Много чести ($>1/10$)	Чести ($>1/100$ до $<1/10$)	Нечести ($>1/1\,000$ до $<1/100$)	Редки ($>1/10\,000$ до $<1/1\,000$)	Много редки ($<1/10\,000$)	С неизвестна честота
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония, зачервяване на лицето.	Хипертония		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения, тръпки, треска, периферен оток (реверзибилен след приключване на лечението).	Абстинентни симптоми (безпокойство, повръщане, повишен апетит, раздразнителност, тремор, 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.			Толеранс, синдром на отнемане на лекарството (абстиненция), пирексия.
Нарушения на имунната система			Анафилактични/ анфилактоидни реакции, алергични реакции.			Анафилактоидна реакция
Хепато- билиарни нарушения			Спазми на жлъчния тракт, увеличени чернодробни показатели.	Панкреатит		Спазъм на сфинктера на Oddi.
Нарушения на половата система и млечните жлези			Аменорея			



Честота Органна класификац ия	Много чести (>1/10)	Чести (>1/100 до <1/10)	Нечести (>1/1 000 до <1/100)	Редки (>1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестн а честота
Психични нарушения	Промени в настроениет о (обичайно еуфория, рядко дисфория)	Депресия, объркване, сънливост, промяна в степенна на активност (обикновенн о супресия, рядко екситация) и промения в познавателни я и сензорен капацитет (като промения в мотивацията, нарушения във възприятията) халюцинации (преходни), кошмари, особенно при пациенти в старческа възраст). Дезориентация , възбуда, безсъние, нереални мечти.	Психическа и фицическа зависимост, еуфория, безпокойство, възбуда, намалено либидо, импотентност.			Зависимо ст.

Описание на избрани нежелани реакции

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Долтард 30 mg може да доведе до лекарствена зависимост дори и при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Лекарствена зависимост и синдром на отнемане (абстиненция)

Употребата на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитие на физическа и/или психическа зависимост или толерантност. Абстинентен синдром може да се предизвика при внезапно спиране на приложението на опиоиди или ако се приложат опиоидни антагонисти или понякога може да настъпи между приемите. Относно лечението, вижте точка 4.4



Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Физиологичните симптоми на отнемане включват: болки в тялото, тремор, синдром на неспокойните крака, диария, абдоминални колики, гадене, грипоподобни симптоми, тахикардия и мидриаза. Психичните симптоми включват дисфорично настроение, тревожност и раздразнителност. При лекарствена зависимост често е налице и „силно желание за лекарството“.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция за този лекарствен продукт чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ),
ул. Дамян Груев № 8,
1303, гр. София,
тел.: +359 2 8903 417,
факс: +359 2 8903 434
e-mail: bda@bda.bg

4.9 Предозиране

Токсичност

При отделните пациенти има голяма вариабилност в чувствителността към 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 потискане на дишането, аспирационна пневмония, изразена миоза, силно изразена сомнолентност, която може да се развие до ступор и кома. Студена и влажна кожа, рабдомиолиза водеща до бъбречна недостатъчност, мускулна слабост и понякога брадикардия и понижено кръвно налягане. В случай на сериозно предозиране, особено след интравенозно приложение, може да настъпят апнея, циркулаторен колапс, сърдечен арест и смърт от дихателна недостатъчност.

Лечение:

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

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



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Опиоиди, натурални опиевидни алкалоиди.

АТС код: N02AA01

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 (каппа) рецептори. Ефектите на ЦНС са отражение на свързването с рецепторите, които индуцират следните ефекти:

μ (мю) рецептор: Супраспинална аналгезия, потискане на дишането, еуфория и психическа зависимост.

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

σ (сигма) рецептор: Дисфория и халюцинации.

Морфин хидрохлоридът упражнява потискащ ефект върху терморегулаторния център, зеницата. Констрикторен ефект и потискащ ефект върху секрецията на екзокринните жлези, с изключение на потната жлеза.

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 дискусийна.

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 етер 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 Дозировка и начин на приложение).



5.3 Преклинични данни за безопасност

Тератогенност

Честотата на малформации е била не по-висока от очакваната сред потомството при мишки и плъхове, третирани с морфин по време на бременност с дози 2-17 пъти над използваните клинично, но се наблюдава забавяне на растежа на плода и повишена честота на аномалии на централната нервна система и други аномалии при потомството на бременни мишки, лекувани с дози 40-200 пъти над тези, използвани при хора. Значението на тези наблюдения за клиничната употреба на морфин при бременност при хора е неизвестно.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани официални неклинични проучвания на репродуктивна токсичност и за оценка на потенциала на морфин за увреждане на плодовитостта. Няколко неклинични проучвания от публикуваната литература показват неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет при плъхове при излагане на морфин. Проучвания от литературата също съобщават за промени в хормоналните нива (т.е. тестостерон, лутеинизиращ хормон, серумен кортикостерон) след лечение с морфин. Тези промени могат да бъдат свързани с докладваните ефекти върху фертилитета при плъхове. CCDS на Морфин версия 34.0, страница 17 от 20,

Мутагенност

Не са провеждани официални проучвания за оценка на мутагенния потенциал на морфин. В публикуваната литература е установено, че морфинът е кластогенен *in vitro*, увеличавайки фрагментацията на ДНК в човешки Т-клетки. Съобщава се, че морфин е кластогенен при *in vivo* анализ на микроядра на мишка и е положителен за индуцирането на хромозомни аберации в сперматиди и лимфоцити на мишка. Механичните проучвания показват, че *in vivo* кластогенните ефекти, докладвани при третирани с морфин мишки, могат да бъдат свързани с повишаване на нивата на глюкокортикоиди, предизвикани от морфина при този вид. За разлика от горните положителни находки, *in vitro* проучванията в литературата показват, че морфинът не предизвиква хромозомни аберации в човешки левкоцити, или транслокации или смъртоносни мутации при дрозофила.

Токсикология и/или фармакология при животни

Резултатите от наличната фармакология и проучванията за токсичност при многократни дози при животни не показват влияние върху безопасността при хората при препоръчителните нива на дозиране.

Канцерогенеза

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на морфина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пропиленгликол (Е 1520)
Рибофлавин
Титанов диоксид (Е171)
Магнезиев стеарат (Е 470b)
Хипромелоза 15 (Е 464)
Талк (Е 553b)
Хидроксиетилцелулоза 8500
Повидон К 90 (Е 1201)
Хипромелоза 10 000 (Е 464)
Лактоза монохидрат.



6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

Блистер: 2 години.

Стъклена бутилка: 3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Няма.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклена 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 на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand,
Дания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20050051

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

Дата на първо разрешаване: 02.02.2005

Дата на последно подновяване: 04.03.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2023

