

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doltard, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Doltard, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Doltard, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Doltard, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierająca morfiny siarczan (*Morphini sulfas*) w następującej dawce: 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Doltard 10 mg, 30 mg i 60 mg zawierają odpowiednio 83 mg, 63 mg i 33 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

10 mg: białe, dwuwypukłe, powlekane tabletki o przedłużonym uwalnianiu.  
30 mg: żółte, dwuwypukłe, powlekane tabletki o przedłużonym uwalnianiu.  
60 mg: niebieskie, dwuwypukłe, powlekane tabletki o przedłużonym uwalnianiu.  
100 mg: brązowe, dwuwypukłe, powlekane tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy stosowany w leczeniu silnego i przewlekłego bólu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Dorośli

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz reakcji pacjenta. Istnieją dane na temat znacznych różnic w zapotrzebowaniu i reakcji na stosowane dawki nawet u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

##### Zalecana dawka początkowa:

30 – 100 mg co 12 godzin.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki początkowej, a następnie zwiększać ją indywidualnie do uzyskania pożądanego działania terapeutycznego.

Morfina jest znacznie wolniej metabolizowana w organizmie pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do młodych pacjentów, dlatego może okazać się konieczne zmniejszenie dobowej dawki produktu leczniczego, w przypadku pacjentów otrzymujących dawki wielokrotne.

### *Dzieci*

Doltard jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności oraz dawkowania.

### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Morfina pierwotnie jest metabolizowana przez wątrobę do nieaktywnych metabolitów, które są wydalane przez nerki. Metabolit 6-glukoron morfiny jest uważany za aktywny, dlatego zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. GFR 10 do 50 ml/min) powinni otrzymać 75% zalecanej dawki w normalnych odstępach czasu.

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (GFR poniżej 10 ml/min) powinni otrzymywać 50% zalecanej dawki w normalnych odstępach czasu.

### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Okres półtrwania produktu wydłużony jest u pacjentów z niewydolnością wątroby (np. w przypadku marskości wątroby). Z tego względu morfina powinna być stosowana z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Należy zmniejszyć dawkę początkową, konieczne może być wydłużenie odstępów między dawkami.

### *Zmniejszona motoryka przewodu pokarmowego*

Dawki dla pacjentów ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego należy ustalać ze szczególną ostrożnością (patrz punkt 4.5).

### Sposób podawania

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie gryźć, nie rozkruszać tabletki.

### Przerwanie leczenia

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na morfinę, inne opioidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porażenna niedrożność jelit lub zaparcie.
- Zahamowanie czynności układu oddechowego, ciężka astma oskrzelowa lub choroby obturacyjne płuc.
- Jednoczesne leczenie z użyciem agonistów/antagonistów morfiny (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Zespół ostrego brzucha.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Morfina jest agonistą opioidowym. Może być nadużywana podobnie jak inne tego typu substancje. Należy stosować ją ostrożnie u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Doltard jest lekiem uzależniającym. Przy długotrwałym stosowaniu może wystąpić tolerancja, a także uzależnienie fizyczne i psychiczne. Obserwowano uzależnienie i nadużywanie morfiny.

Nagle odstawienie może prowadzić do objawów odstawienia (patrz punkt 4.8).

### *Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny)*

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. Informacje na temat poszczególnych objawów – patrz punkt 4.8.

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

#### Specjalne ostrzeżenia

- U pacjentów, którzy są lub byli w ciągu ostatnich 14 dni leczeni inhibitorami MAO, istnieje ryzyko poważnych interakcji (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu leczniczego Doltard może nasilać działania niepożądane produktu leczniczego Doltard; należy unikać równoczesnego przyjmowania (patrz punkt 4.5)

#### Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y<sub>12</sub>

W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorem P2Y<sub>12</sub> i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorem P2Y<sub>12</sub> (patrz punkt 4.5).

#### Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów:

- z niewydolnością nerek i/lub wątroby,
- u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2),
- otrzymujących inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5),
- z chorobą Addisona,
- z przerostem gruczołu krokowego,
- z niedoczynnością tarczycy,
- ze zmniejszoną pojemnością płuc.

#### Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

#### Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

#### **Środki ostrożności**

##### Doltard należy stosować ostrożnie w następujących przypadkach:

Doltard należy z ostrożnością stosować przed i w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu operacyjnym.

Morfina może obniżać próg pobudliwości u pacjentów z padaczką.

##### *Zahamowanie czynności oddechowej:*

Należy dokładnie obserwować częstotliwość oddechów. Senność może być oznaką dekompensacji. Ważne jest, by zmniejszać dawkę morfiny, gdy zlecono jednocześnie inne leczenie przeciwbólowe, ponieważ takie połączenia zwiększają ryzyko nagłego wystąpienia zapaści oddechowej.

##### *W nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym i urazie czaszki:*

W przypadku podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego morfinę należy stosować ostrożnie, ponieważ może to prowadzić do dalszego podwyższenia ciśnienia. U pacjentów z urazem czaszki morfina może utrudniać rozpoznanie lub przebieg leczenia.

U takich pacjentów morfinę należy stosować tylko wtedy, gdy korzyści płynące z leczenia w oczywisty sposób przeważają nad ryzykiem.

*Przewlekłe zaparcie lub inne zaburzenia pracy jelit:*

Opioidy hamują kurczliwość włókien podłużnych mięśni gładkich. Duże znaczenie ma więc sprawdzenie przed rozpoczęciem leczenia, czy u pacjenta nie występują zaburzenia drożności, a zwłaszcza niedrożność jelit.

Zaparcie to często występujące działanie niepożądane związane z leczeniem opioidami. Należy jednocześnie z morfiną stosować leczenie profilaktyczne.

*Produkt Doltard należy stosować z ostrożnością u pacjentów:*

- z migotaniem przedsionków i innymi częstoskurczami nadkomorowymi;
- leczonych agonistami/antagonistami opioidów;
- z zaburzeniami przytomności;
- z napadami nieregularnych kurczów mięśni;
- z chorobami dróg żółciowych;
- z zapaleniem trzustki;
- z obniżonym ciśnieniem tętniczym w związku z hipowolemią;
- z ostrymi bólami brzucha;
- leczonych innymi środkami działającymi hamująco na OUN (patrz punkt 4.5);
- nadużywających alkoholu (patrz punkt 4.5).

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

Należy zachować ostrożność ze względu na szczególną wrażliwość pacjentów w podeszłym wieku na działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym (splątanie) lub na zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz fizjologiczne pogorszenie czynności nerek. Jednoczesne podawanie innych leków, zwłaszcza trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, zwiększa jeszcze bardziej prawdopodobieństwo działań niepożądanych, takich jak splątanie i zaparcie.

Choroby prostaty i dróg moczowych, często występujące u osób w podeszłym wieku, zwiększają ryzyko zalegania moczu. Czynniki te nie powinny jednak ograniczać stosowania morfiny u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli zostaną zastosowane powyższe zasady bezpieczeństwa.

*Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. acute chest syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową*

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

*Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:*

Jednoczesne stosowanie leku Doltard i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Doltard w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

*Laktoza jednowodna:*

Tabletki o przedłużonym działaniu o mocy 10 mg, 30 mg i 60 mg zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Opioidowe leki przeciwbólowe*

Mechanizm: addytywna depresja OUN.

Działanie niepożądane: Jednoczesne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych i morfiny może powodować silne działanie addytywne na OUN i zapaść oddechową obejmujące obniżenie ciśnienia tętniczego, silne uspokojenie i/lub śpiączkę (patrz punkt 4.4).

##### *Agoniści/antagoniści opioidów, w tym naltreksonu*

Mechanizm: konkurencyjne wiązanie z receptorami opioidowymi.

Działanie niepożądane: Stosowanie agonistów/antagonistów opioidów w tym naltreksonu w połączeniu z morfiną może wywołać powstawanie objawów odstawienia (patrz punkt 4.4).

##### *Inhibitory MAO*

Inhibitory MAO to m.in. klogylinina, iproniazyd, moklobemid, isokarboksydazyd, nialamid, pargylinina, fenalazyna, procarbazylna, slegilina i tranylorkypropromina. Jednoczesne stosowanie morfiny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane, gdyż inhibitory MAO mogą wchodzić w reakcję z morfiną, której mechanizm działania nie jest znany.

Działanie niepożądane: może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego, nasilenia depresji OUN i depresji oddechowej (patrz punkt 4.4). Nie należy stosować morfiny i inhibitorów MAO jednocześnie lub w ciągu 14 dni po odstawieniu inhibitorów MAO.

##### *Leki działające hamująco na OUN*

Leki działające hamująco na OUN to m.in.: barbiturany, benzodiazepiny, środki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo, wodzian chloralu, etchlorwinol, inne analgetyki opioidowe, pochodne fenotiazyny (np. prometazyna, chlorpromazyna i propiomazyna).

Mechanizm: addytywna depresja OUN.

Działanie niepożądane: może powodować depresję oddechową, obniżenie ciśnienia tętniczego, silne uspokojenie lub śpiączkę (patrz punkt 4.4).

##### *Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:*

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

##### *Alkohol (patrz punkt 4.4)*

Mechanizm: addytywna depresja OUN.

Działanie niepożądane: zwiększone uspokojenie.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Doltard; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

##### *Ryfampicyna i ryfampentyna (patrz też punkt 4.4)*

Mechanizm: zarówno ryfampicyna, jak i ryfampentyna indukują enzymy cytochromu P450 3A4, co w konsekwencji może prowadzić do obniżenia w surowicy stężenia (zarówno AUC jak i  $C_{max}$ ) morfiny i jej metabolitu 6-glucoronidu morfiny. Dodatkowo ryfampicyna zmniejsza znacząco działanie przeciwbólowe. Mechanizm tego działania nie jest znany.

Działanie niepożądane: zmniejszone działanie przeciwbólowe.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwpłytkową inhibitorem P2Y12. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną ruchliwością przewodu pokarmowego i dotyczyć innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitora P2Y12 u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę i inhibitor P2Y12 (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie hamowanie P2Y12 uznaje się za kluczowe, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y12.

#### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne*

Amitriptylina i klomipramina mogą wzmacniać przeciwbólowe działanie morfiny. Może to mieć związek z tym, że leki te zwiększają biodostępność morfiny.

Jednoczesne podanie środków zobojętniających może prowadzić do szybszego niż spodziewane uwalniania morfiny; nie należy ich podawać jednocześnie, lecz z odstępem co najmniej 2 godzin. Ze względu na wywoływane przez morfinę spowolnienie motoryki układu pokarmowego szybkość wchłaniania innych leków może się obniżyć.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania).

### Ciąża

Ze względu na mutagenne własności morfiny zarówno mężczyźni, jak i kobiety aktywnie seksualnie powinni podczas leczenia produktem Doltard stosować bezpieczne środki antykoncepcyjne.

Morfina nie należy stosować podczas ciąży, zwłaszcza podczas trzeciego trymestru, chyba, że nie istnieje alternatywne leczenie przeciwbólowe. W takim wypadku należy rozważyć korzyści dla matki i potencjalne ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

Morfina przenika przez łożysko i może prowadzić do depresji oddechowej i spowolnienia funkcji psychofizjologicznych u noworodków. Może być konieczna resuscytacja. Morfinę należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności. W wypadku jednorazowego przyjęcia dużych dawek, przewlekłego leczenia lub uzależnienia pod koniec ciąży należy monitorować noworodka w celu uniknięcia ryzyka zapaści oddechowej lub objawów z odstawienia. W razie potrzeby należy rozważyć podanie antagonisty opioidów.

### Karmienie piersią

Morfina nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Morfina przenika do mleka matki. Stosunek stężeń mleko:osocze wynosi ok. 3:1.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Doltard, wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych określona zgodnie z wytyczną Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) jest następująca: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ );

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem morfiny to depresja oddechowa i w mniejszym stopniu zaburzenia krążenia. Najczęściej występujące to: zaparcia i nudności oraz uspokojenie. Po podaniu morfiny często występują również senność, zawroty głowy i uspokojenie. U wrażliwych pacjentów mogą występować kurcze dróg żółciowych i moczowych.

Klasyfikacja układów i narządów	Konwencja dotycząca częstości					Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 i <1/10)	Niezbyt często (>1/1 000 i <1/100)	Rzadko (>1/10 000 i <1/1 000)	Bardzo rzadko ( $\square\square$ 1/10 000, nieznana)	
Badania diagnostyczne		zwiększone wydzielanie ADH.				
Zaburzenia serca			kołatanie.	rzadkoskurcz lub częstoskurcz.		
Zaburzenia układu nerwowego	uspokojenie, senność (ustępuje zwykle po kilku dniach podawania), ból głowy.	parestezje, zaburzenia postrzegania, zawroty głowy, nadmierna potliwość.	zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, utrata przytomności, zobjętnienie, drżenie.		duże dawki mogą prowadzić do pobudzenia OUN (przeczulica i allodynia, które nie reagują na wyższą dawkę morfiny), napady drgawkowe przypominające padaczkę, mioklonie.	hiperalgezia (patrz punkt 4.4),
Zaburzenia oka		zwężenie źrenic.	zaburzenia widzenia, takie jak zamglone widzenie, podwójne widzenie, oczopląs.			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	depresja oddechowa zależna od dawki.	skurcz oskrzeli, duszność, osłabiony odruch kaszlowy.	obrząk płuc.	napady astmy u osób nadwrażliwych.		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, nudności, wymioty, suchość	niestrawność, biegunka.	porażenna niedrożność jelit, zaburzenia smaku.			

	w jamie ustnej.					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		trudności z oddawaniem moczu i zatrzymanie moczu.	skurcze dróg moczowych.			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, świąd (z powodu uwalniania histaminy przez morfinę).				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców.	bolesne kurcze mięśni występujące w zależności od dawki, sztywność mięśni.			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		brak łaknienia.				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie dróg moczowych.				
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy.	nadciśnienie tętnicze.		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, dreszcze, gorączka, obrzęki obwodowe (ustępujące po zakończeniu leczenia).	objawy z odstawienia (niepokój, wymioty, wzrost łaknienia, drażliwość, drgawki, nadpobudliwość, zatka nos, drgawki i silne łzawienie) stwierdzono u niemowląt matek, które stosowały morfinę (patrz punkt 4.4). Złe samopoczucie, tolerancja produktu leczniczego.			zespół odstawienny (abstynencyjny) <sup>1,2</sup>
Zaburzenia układu			reakcje anafilaktyczne/			



odpornościowego			anafilaktoidalne, reakcje alergiczne.			
Wątroba i drogi żółciowe			skurcze dróg żółciowych, podwyższone wartości prób wątrobowych.	zapalenie trzustki.		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zatrzymanie miesiączki.			
Zaburzenia psychiczne  Po podaniu morfiny mogą wystąpić zaburzenia psychiczne o różnej intensywności i charakterze (zależnie od osobowości i czasu trwania leczenia).	wahania nastroju (zwykle podwyższenie nastroju, czasami dysforia).	depresja, splątanie, bezsenność, zmiana aktywności (zwykle obniżenie, czasem pobudzenie) i zmiana możliwości poznawczych i czuciowych, np. trudności z podejmowaniem decyzji, zaburzenia postrzegania, halucynacje (przemijające), koszmary senne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, dezorientacja.	psychiczne i fizyczne uzależnienie <sup>2</sup> , euforia, lęk, podniecenie, obniżone libido, impotencja.			

### Opis wybranych działań niepożądanych:

<sup>1</sup> **zespół odstawienny (abstynencyjny):** nastrój dysforyczny, niepokój

<sup>2</sup> **uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny):**

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Toksyczność

Nadwrażliwość na morfinę jest różna u różnych pacjentów. U dorosłych mogą występować objawy zatrucia po przyjęciu pojedynczych dawek odpowiadających dawce podskórnej lub dożylniej wynoszącej ok. 30 mg. U pacjentów z chorobą nowotworową, dawki te często są przekraczane bez poważniejszych działań niepożądanych.

### Objawy

Przedawkowanie morfiny objawia się zwężeniem źrenic, zapaścią oddechową, skrajną sennością, która może przejść w osłupienie lub śpiączkę, zwiótczeniem mięśni, zimną i wilgotną skórą, w niektórych przypadkach rzadkoskurczem i obniżeniem ciśnienia. W przypadku poważnego przedawkowania, zwłaszcza przy podaniu dożylnym, może wystąpić bezdech, zapaść, zatrzymanie akcji serca i zgon. Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci. Może wystąpić zachłystowe zapalenie płuc.

### Leczenie

Należy początkowo zwrócić uwagę na przywrócenie odpowiedniej wentylacji poprzez zapewnienie drożności dróg oddechowych oraz wspomaganego lub kontrolowanego oddechu. Antagonista opioidów - nalokson oddziałuje wybiórczo na zapaść oddechową spowodowaną przez przedawkowanie lub niezwykłą wrażliwość na opioidy. Dlatego nalokson należy podawać i dawkować odpowiednio do potrzeb pacjenta, najlepiej dożylnie, jednocześnie z rozpoczęciem resuscytacji oddechowej. Nalokson: 0,4 mg dla dorosłych (dzieci 0,01 mg/kg) powoli dożylnie. Powtarzać aż do przywrócenia normalnego oddechu. Działanie rozpoczyna się po 30-60 sekundach i trwa zwykle przez 45-60 minut. Po podaniu domięśniowym działanie zaczyna się po 10 min. i trwa 2-3 godziny. Pacjenta należy obserwować pod kątem zapaści oddechowej przez 24 godziny.

Odpowiednio do potrzeb należy zastosować tlen, dożylnie płynami, leki obkurczające naczynia krwionośne, pomocnicze metody leczenia. Aby usunąć nie wchłoniętą część produktu leczniczego, konieczne może być opróżnienie żołądka.

W przypadku podejrzenia uzależnienia od opioidów, można się spodziewać wystąpienia zespołu abstynencyjnego. Pacjentów po przedawkowaniu należy obserwować przez dłuższy czas.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, naturalne alkaloidy opium, kod ATC: N 02 AA 01 Morfina wiąże się z stereospecyficznymi receptorami w OUN. W ten sposób zmienia się zarówno postrzeganie bólu, jak i emocjonalna reakcja na ból.

Zakłada się, że różne podtypy receptorów opioidowych niezależnie od siebie pośredniczą w poszczególnych działaniach terapeutycznych i działaniach niepożądanych, spotykanych przy stosowaniu morfiny. Morfina jest czystym agonistą opioidowym. Morfina ma bardzo silne powinowactwo do receptorów  $\mu$  ( $\mu$ ), nieco mniejsze do receptorów  $\sigma$  ( $\sigma$ ) i  $\kappa$  ( $\kappa$ ). Działanie na OUN odzwierciedlane jest przez wiązanie z receptorami, co daje następujące skutki:

Receptor  $\mu$  ( $\mu$ ): zniesienie bólu na poziomie nadrdzeniowym, osłabienie oddychania, euforia i uzależnienie psychiczne.

Receptor  $\kappa$  ( $\kappa$ ): zniesienie bólu na poziomie rdzeniowym, zwężenie źrenic i uspokojenie.

Receptor  $\sigma$  (sigma): dysforia i halucynacje.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Morfina wchłania się w dużym stopniu w przewodzie pokarmowym, ma jednak niską dostępność biologiczną ze względu na wysoki metabolizm pierwszego przejścia w wątrobie i jelitach. Tabletki o przedłużonym działaniu uwalniają morfinę powoli, co prowadzi do równomiernego stężenia w osoczu. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po około 4 godzinach. Efekt znieczulający jest maksymalny po 2-5 godzinach od podania tabletek o przedłużonym działaniu i utrzymuje się przez 8-12 godzin. Korelacja między poziomem morfiny w osoczu, a jej działaniem terapeutycznym jest wciąż nieustalona.

### Dystrybucja

Morfina przenoszona jest przede wszystkim do nerek, wątroby, płuc i śledziony, a także w niższych stężeniach do mózgu i mięśni. Morfina przenika przez barierę krew-mózg. Około 35% wiąże się z białkami. Morfina przenika przez łożysko i przedostaje się do mleka matki.

### Metabolizm

Morfina metabolizowana jest przede wszystkim w wątrobie i jelitach, poprzez łączenie z kwasem glukuronowym, wskutek czego powstaje 3-glukuronian morfiny i 6-glukuronian morfiny. Ten ostatni metabolit jest aktywny i zapewne przyczynia się do znieczulającego działania morfiny, zwłaszcza przy wielokrotnym podawaniu doustnym. Uważa się natomiast, że 3-glukuronian morfiny ma działanie antagonistyczne; postuluje się, że metabolit ten stanowi podłoże paradoksalnych bólów, których doświadczają niektórzy pacjenci po podaniu morfiny. Inne aktywne metabolity to normorfina, kodeina i eterowy siarczan morfiny.

Prawdopodobnie występuje krążenie jelitowo-wątrobowe.

### Eliminacja

Morfina wydalana jest w postaci metabolitów, przede wszystkim przez nerki. Około 10 % wydalane jest przez żółć z kałem. Około 90 % dawki morfiny jest wydalane po 24 godzinach, jednak ślady można wykryć w moczu po 48 lub więcej godzinach. Średni okres półtrwania wynosi 2 godziny dla morfiny i 2,4 – 6,7 godzin dla 3-glukuronianu morfiny. U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania może być wydłużony (patrz punkt 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wskazują na właściwości teratogenne morfiny oraz zaburzenia neurobehawioralne w rozwijających się organizmach, natomiast badania przeprowadzone u ludzi nie wskazują, że morfina może spowodować wady rozwojowe ani działać fetotoksycznie.

Badania eksperymentalne wykazały, że siarczan morfiny powoduje uszkodzenia chromosomów w gametach i w komórkach somatycznych u zwierząt oraz w komórkach somatycznych ludzi. Nie można wykluczyć potencjalnego genotoksycznego wpływu na ludzi. Nie ma innych danych przedklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego lek.

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### **Doltard, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:**

glikol propylenowy (E 1520), tytanu dwutlenek (E 171), magnezu stearynian (E 470b), hypromeloza 15 (E 464), talk (E 553b), hydroksyetyloceluloza 8500, powidon K90 (E 1201), hypromeloza 10 000 (E 464), laktoza jednowodna.

#### **Doltard, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:**

glikol propylenowy (E 1520), ryboflawina, dwutlenek tytanu (E 171), magnezu stearynian (E 470b), hypromeloza 15 (E 464), talk (E 553b), hydroksyetyloceluloza 8500, powidon K90 (E 1201), hypromeloza 10 000 (E 464), laktoza jednowodna.

**Doltard, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:**

indygotyna I (E 132), glikol propylenowy (E 1520), stearynian magnezu (E 470b), dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza 15 (E 464), talk (E 553b), hydroksyetyloceluloza 8500, powidon K90 (E 1201), laktoza jednowodna, hypromeloza 10 000 (E 464).

**Doltard, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:**

glikol propylenowy (E 1520), stearynian magnezu (E 470b), talk (E 553b), hypromeloza 15 (E 464), czerwono-brązowy opadry: tlenek żelaza (E 172) i dwutlenek tytanu (E 171), powidon K90 (E 1201), hydroksyetyloceluloza 8500, hypromeloza 10 000 (E 464).

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

Blister: 2 lata.

Pojemnik na tabletki (szklany): 3 lata.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister i pojemnik na tabletki (szklany).

20 tabletek w 2 blistrach po 10 sztuk.

20 tabletek w pojemniku na tabletki (szklanym).

100 tabletek w 10 blistrach po 10 sztuk.

100 tabletek w pojemniku na tabletki (szklanym).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Pharma Sp. z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Doltard, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - R/7248

Doltard, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - R/7249

Doltard, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - R/7250

Doltard, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - R/7251

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Doltard, 10 mg, 30 mg, 60mg, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipca 1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**