

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doltard 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Doltard 60 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 30 mg (kollane tablett) või 60 mg (sinine tablett) morfiinsulfaati.

INN: *Morphini sulfas*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine
Täiskasvanud

Annustamine tuleb kohandada vastavalt valu tugevusele ja patsiendi reageerimisele ravile. Soovitatav algannus: 30...100 mg kaks korda ööpäevas.

Annus patsiendile, kes ei ole varem morfiin-ravi saanud, on 30 mg ööpäevas, vajadusel rohkem.

Üleminekul kiire toimega suukaudselt preparaadilt depoopreparaadile jäetakse ööpäevane morfiiniannus muutmata. Depoopreparaati manustatakse võrdsetes kogustes 2 korda ööpäevas. Üleminekul parenteraalselt morfiinilt depoopreparaadile soovitatakse ööpäevast morfiiniannust suurendada 2...6 korda, et kompenseerida väiksemat biosaadavust suukaudsel manustamisel.

Halvas üldseisundis ja alakaaluliste patsientide korral on soovitatav algannust vähendada. Depoopreparaat ei toimi ägedate valude ja läbimurdevalude korral.

Lapsed

Lastele on morfiini algannuseks vähktõvest põhjustatud tugeva ja ravile raskesti alluva valu korral 0,2...0,8 mg/kg iga 12 tunni järel. Vajadusel tuleb annuseid kohandada.

Vastsündinutel ja väikestel lastel tuleb morfiini kasutada ettevaatusega, kuna nad võivad olla opioididele tundlikumad.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on maksapuudulikkusega patsientidel (nt tsirroosi puhul) pikenenud. Seetõttu tuleb maksapuudulikkusega patsientidele morfiini manustada ettevaatusega ja annustamise intervallidele võib pikendada.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Morfiin muutub maksas ainevahetuse käigus inaktiivseteks metaboliitideks, mis eritatakse neerude kaudu. Kuna metaboliiti morfiin-6-glükoroniid peetakse aktiivseks, siis kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel soovitatakse morfiini annust vähendada. Keskmise raskusega neerupuudulikkuse puhul (GFR 10...50 ml/min) peaks manustama 75% tavaannusest tavaliste intervallidega ja raske neerupuudulikkusega patsiendid (GFR vähem kui 10 ml/min) peaksid saama tavaannusest 50% tavaliste intervallidega.

Eakad

Eakatel tuleks algannust vähendada ja annust tiitrida iga patsiendi puhul individuaalselt kuni soovitud terapeutilise vastuse saamiseni. Kuna eakatel on morfiini elimineerumine organismist aeglasem kui noortel, võib vajalik olla ka päevase kogudoosi vähendamine eakatel, kes saavad korduvaid morfiini annuseid.

Operatsioonijärgne valu

Täiskasvanule ja eakale patsiendile ei soovitata manustada Doltard tablette 24 tunni jooksul pärast operatsiooni. Edasine morfiini manustamine peab toimuma arsti järelevalvel:

(a) patsientidele kehakaaluga kuni 70 kg manustatakse 20 mg iga 12 tunni järel.

(b) patsientidele kehakaaluga üle 70 kg manustatakse 30 mg iga 12 tunni järel.

Vajadusel võib manustada täiendavalt parenteraalset morfiini, jälgides hoolikalt morfiini koguanust (arvestada tuleb Doltard tablettidest vabaneva morfiini pikenenud toimeajaga).

Nagu kõiki teisi morfiini suukaudseid preparaate tuleb ka Doltard tablette kasutada eriti ettevaatlikult "ägeda kõhu" ja järgneva kõhuõhne kirurgia korral.

Lastele ei soovitata morfiini operatsioonijärgse valu vaigistamiseks kasutada.

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi katki närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste opioidide või lõigus 6.1 loetletud abiaine(te) suhtes.

Hingamise depressioon, raske bronhiaalastma.

Paralüütiline iileus, gastrointestinaalne obstruktsioon.

Peavigastus.

Ärevusseisundid alkoholi või uinuteid kasutanud patsientidel.

Hingamisteede obstruktiivne haigus.

Äge maksahaigus.

Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorite samaaegne kasutamine või kuni kaks nädalat pärast MAO inhibiitorite kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.5). Morfiini tablette ei soovitata kasutada lastel operatsioonijärgse valu korral.

Rasedus ja imetamine.

Doltard tablette ei soovitata manustada enne operatsiooni.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Doltard on morfiini-tüüpi opioidretseptorite agonist, ja nagu teised tugevad opioidid võib ka morfiini puhul esineda nii legaalsel kui illegaalsel kuritarvitamist.

Annuse vähendamine võib olla vajalik:

- neeru ja/või maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2);
- eakatel patsientidel (vt lõik 4.2);

- patsientidel, kes saavad teisi kesknärvisüsteemi (KNS) depressante (vt lõik 4.5);
- vastsündinutel ja väikelastel (vt lõik 4.2), kuna nad võivad olla vastuvõtlikumad morfiini toimele, eriti hingamist pärssivale toimele;
- hüpotüreoidismi ja adrenokortikaalse puudulikkusega patsientidel;
- prostata hüpertroofiaga patsientidel;
- šokiga patsientidel.

Ettevaatusabinõud:

Morfiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb:

- hingamisfunktsiooni langus;
- intrakraniaalse rõhu tõus;
- kodade laperdus või muud supraventrikulaarsed tahhükardiad;
- äge kõhuvalu;
- või keda ravitakse opioidi agonistidest/antagonistidest analgeetikumidega (vt lõik 4.5).

Samuti on ettevaatus vajalik, kui patsiendil on anamneesis esinenud krampid, põletikuline soolehaigus, *myastenia gravis*, pankreatiit, hüpotensioon ja hüpovoleemia.

Opiaatide ordineerimisel vanuritele tuleb arvestada ealist neerukliirensi vähenemist. Vaatamata sellele võib piisav valuvaigistav annus olla sama suur kui noorematel patsientidel. Opiaatide kasutamine lastel on vajalik väga harva ja selle üle otsustab arst.

Morfiini korduv ebaõige kasutamine võib viia ravimi kuritarvitamiseni ja sõltuvuse tekkeni. Opioidanalgeetikumide pikaajaline kasutamine võib põhjustada füüsilise sõltuvuse teket. Kui opioidi manustamine järsku lõpetada või manustada opioidi antagonistide, võib ilmneda võõrutussündroom.

Psüühilise sõltuvuse risk opiaatide kasutamisel meditsiinilistel näidustustel on väike ja lühiajalise ravi puhul puudub. Sõltuvuse teke ei ole oluline haiguse terminaalstaadiumis.

Alkoholi ja Doltard tablettide samaaegne kasutamine võib suurendada Doltard tablettide kõrvaltoimeid; samaaegset kasutamist tuleks vältida.

Doltard tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Morfiini avastamisel uriinis dopingukontrollil sportlane diskvalifitseeritakse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MAO inhibiitorite ja morfiini samaaegsel manustamisel võib esineda hüpotensioon ja KNS-i ning hingamist pärssiva toime tugevnemine (vt. lõik 4.3).

Opiaadid potentseerivad neuroleptikumide ja bensodiasepiinide, samuti anesteetikumide, lihasrelaksantide ja antihüpertensiivsete ravimite toimet.

Barbituurhappe derivaadid potentseerivad opiaatide poolt esilekutsutud teadvushäireid ja hingamise depressiooni.

Alkohol võib tugevdada Doltard tablettide farmakodünaamilisi toimeid; samaaegset kasutamist tuleks vältida.

Tuberkuloosivastased ravimid rifampitsiin ja rifapentiin indutseerivad tsütokroom P450 3A4 ensüüme ja seega võib väheneda morfiini ja selle metaboliit morfiin-6-glükoroniidi plasmakontsentratsioon (nii AUC kui C_{max}). Rifampitsiin vähendab morfiini analgeetilist toimet tunduvalt.

KNS-i depressandid (barbituraadid, bensodiasepiinid, tsentraalselt toimivad lihasrelaksandid, teised opioidanalgeetikumid, fenotiasiinid) pärsvad KNS-i funktsioone. Kasutamisel koos morfiiniga võib tekkida hingamissüsteemi pärssumine, hüpotensioon, sedatsioon või kooma (vt lõik 4.4).

Teiste opioidanalgeetikumide manustamisel koos morfiiniga võivad esineda KNS-i ja hingamisteede pärssimisest tulenevad toimed, nt hüpotensioon, sedatsioon, kooma (vt lõik 4.4).

Antatsiidide samaaegne kasutamine võib põhjustada morfiini oodatust kiiremat vabanemist; seetõttu peab nende ravimite manustamise vahe olema vähemalt kaks tundi.

Tsimetidiin pärssib morfiini metabolismi.

Klomipramiin ja amitriptüliin suurendavad morfiini valuvaigistavat toimet, mis võib olla osaliselt tingitud biosaadavuse suurenemisest.

Opioidide agonistide/antagonistide kuritarvitamisel võivad tekkida opioidide võõrutusnähud retseptorite konkureeriva blokeerimise tõttu (vt lõik 4.4).

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Morfiini terapeutilise annuse kasutamine raseduse ajal tõenäoliselt ei tekita olulisi teratogeenseid riske, kuid pole piisavaid andmeid tõestamiseks, et riski pole. Raseduse ajal kroonilist ravi saanud emadel sündinud vastsündinutel on täheldatud sageli võõrutusnähte.

Kasutamine sünnituse ajal: morfiin läbib platsentaarbarjääri ja võib vastsündinul põhjustada hingamise ja psühho-füsioloogiliste funktsioonide pärssumist. Vajalik võib olla elustamine. Morfiini tuleb kasutada ettevaatusega.

Imetamine

Morfiin eritub rinnapiima, saavutades umbes 3 korda suurema kontsentratsiooni kui plasmas. Morfiin võib imikul põhjustada hingamishäireid ja bradükardiat. Rinnaga toitmise ajal ravimit kasutada ei tohi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Doltard omab tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Seda on oodata eriti ravi alguses, pärast annuse muutmist ja seoses alkoholi või rahustite kasutamisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Väga sage ($\geq 1/10$); Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); Väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Doltard'i kasutamise suurim oht on hingamise pärssumine, väiksem on vereringe pärssumise oht. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on kõhukinnisus ja iiveldus. Morfiini manustamisel võib sageli tekkida unisus, peapööritus ja sedatsioon. Ravi jätkamisel nimetatud kõrvaltoimed (välja arvatud kõhukinnisus) tavaliselt lahenevad.

Närvisüsteemi häired

Sage: unisus, peapööritus, sedatsioon.

Aeg-ajalt: hingamisdepressioon KNS retseptorite inhibeerimise tõttu, uimasus, eufooria, ärevus, nõrkus, peavalu, ärrituvus, treemor, koordineerimata lihasliigutused, krambid, meeoleu muutused, nägemused, lihaste jäikus, mööduvad hallutsinatsioonid ja desorientatsioon, nägemishäired, unetus, intrakraniaalse rõhu tõus.

Väga harv: suured annused võivad põhjustada KNS erutatust ja selle tulemusel võivad tekkida krambid.

Südame ja vaskulaarsed häired

Harv: hüpotensioon, hüpertensioon, bradükardia, tahhükardia, palpitatsioonid, näopunetus, südamepuudulikkus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: hingamise pärssumine, astmahood tundlikel patsientidel.

Väga harv: kopsuturse.

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine.

Aeg-ajalt: suukuivus.

Võib tekkida paralüütiline iileus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: sapiteede spasm.

Neerude ja kuseteede häired

Sage: uriini retentsioon.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Aeg-ajalt: morfiini saanud emadel sündinud vastsündinutel on täheldatud ärajätusümptomeid (rahatus, oksendamine, suurenenud isu, ärrituvus, hüperaktiivsus, värisemine, ninakinnisus, krambid, kriiskav nutt).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Vähenenud libiido.

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused

Harv: kihelus, urtikaaria ja teised nahalööbed.

Lihaskoe ja sidekoeh kahjustused

Väga harv: doosist võltuv müokloonus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: psühholoogiline ja füüsiline sõltuvus, higistamine.

Harv: perifeersed tursed (mööduvad pärast ravi lõpetamist), külmavärinad, üldine nõrkus kuni minestuseni.

Väga harv: anafülaktiline reaktsioon.

Silma kahjustused

Sage: mioos.

Harv: ähmane nägemine, nüstagm, kahelinägemine.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Morfiini suures koguses üleannustamisel on kirjeldatud järgmisi sümptomeid: ahenenud pupillid, hingamise depressioon, erakordselt tugev unisus kuni stuupori ja koomani, hüpotensioon, skeletilihaste nõrkus, külm ja higine nahk ja mõnikord ka bradükardia. Raske üleannustamise korral, peamiselt intravenoosselt, võib esineda ka apnoe, tsirkulatoorne kollaps, südame seiskumine ja surm.

Ravi:

Esmajärjekorras tuleb pöörata tähelepanu vabade hingamisteede säilitamisele, vajadusel tuleb rakendada abistavat või juhitavat hingamist.

Raviks kasutatakse morfiini antidooti naloksooni. Üleannustamise korral manustatakse 0,8 mg naloksooni veeni. Vajadusel korrata 2...3 minutiliste intervallidega või infusioonina, mis sisaldab 2 mg naloksooni 500 ml 0,9% naatriumkloriidi- või 5% dekstroosilahuses (0,004 mg/ml).

Infusioonikiiruse valimisel tuleb arvestada eelnevate infusioonilahuste annuseid ja see peab olema kooskõlas patsiendi reaktsiooniga infusioonile.

Tühjendada magu. Maoloputuseks sobib 0,02% kaaliumpermanganaadi lahus. Vajadusel toetada hingamist ja säilitada vedeliku ja elektrolüütide taset.

Doltard tablettide kohta peab arst teadma, et soolde jäänud tabletid jätkavad veel mitme tunni jooksul morfiinsulfaadi vabastamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: looduslikud oopiumi alkaloidid, ATC-kood: N02AA01

Morfiin on opioidne valuvaigisti, mis seondub stereospetsiifiliste opioidretseptoritega (peamiselt μ -retseptoritega, vähem δ -retseptoritega) kesknärvisüsteemi erinevates piirkondades, mis kontrollivad valuaistingu vastuvõtmist ja emotsionaalset vastust valule. Morfiinil on ka otsene toime sooleseina närvipõimikutele, põhjustades kõhukinnisust.

Morfiini muud toimed kesknärvisüsteemile on iiveldus, oksendamine ja antidiureetilise hormooni vabastamine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Depootablettide (monodepoo) valmistamisel on kasutatud erilist farmatseutilist tehnoloogiat, mistõttu imendumine toimub pikema aja jooksul.

Morfiin imendub suukaudsel manustamisel väga hästi, kuid läbib esmast maksapassaaži, mille tulemusena morfiini biosaadavus suu kaudu manustamisel on 20...60%.

Morfiin jaotub kogu organismis, peamiselt parenhümatossetes organites, vähem ajus ja lihastes. Morfiin läbib hematoentsefaalse barjääri, platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiimaga. Umbes 35% on seotud valkudega.

Morfiini maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis saabub umbes 4 tundi pärast sissevõtmist. Poolväärtusaeg vereseerumis on 2...3 tundi. Toime kestab umbes 12 tundi. Maksas ja seedetraktis suurem osa morfiinist konjugeeritakse glükuroonhappega, mille tulemusel tekivad morfiin-3-glükoroniid ja morfiin-6-glükoroniid, millest viimane peaks toetama morfiini analgeetilist toimet. Morfiin-3-glükoroniid võib aga muuta morfiini ja morfiin-6-glükoroniidi analgeetilise toime vastupidiseks ja võib olla ka paradoksaalse valu põhjuseks, mis esineb mõnedel patsientidel, kes saavad raviks morfiini. Aktiivseteks metaboliitideks on veel normorfiin, kodeiin ja morfiini eeterlik sulfaat.

Kuni 10% morfiini doosist eritub konjugeeritult sapi kaudu väljaheitega, ülejäänud osa eritub uriiniga peamiselt konjugeeritud kujul. Umbes 90% kogu morfiinist eritub 24 tunni jooksul, kuid uriinist on võimalik leida jälgi ka hiljem kui 48 tunni pärast.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes hiirtega ilmnesid teratogeensed toimed inimestel kasutatavatest annustest mitmeid kordi suuremates annustes. Uuringute tulemuste olulisus inimkontekstis ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüetüültselluloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, hüdroksüpropüülmetüültselluloos, polüvidoon, propüleenglükool, talk. Värvained: Indigotiin E 132 (60 mg tabletid), riboflaviin E 101 (30 mg tabletid) ja titaandioksiid E 171 (30 ja 60 mg tabletid).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kollane (30 mg) või sinine (60 mg) kumera pinnaga tablett.
Doltard 30 mg, 20 tabletti blisterpakendis ja väliskarbis.
Doltard 60 mg, 20 tabletti blisterpakendis ja väliskarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B, 63308 Põlva, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Doltard 30 mg: 170797
Doltard 60 mg: 170897

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2013