

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към 11-2256/11-2257	
Решение № 11-2258/07.08.00	
56/15.07.1997.	<i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО
KARANOL™

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Капсули съдържащи 20 mg, 50 mg и 100 mg Morphine Sulphate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули с контролирано освобождаване (sustained release).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Капанол е показан за продължително облекчение на хронична умерена до силна болка.

Капанол е предназначен за употреба при пациенти, които се нуждаят от многократно приложение на мощен наркотичен аналгетик за период от над няколко дена.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Капанол капсули се прилагат веднъж дневно (на всеки 24 часа) или два пъти дневно (на всеки 12 часа).

При подбор на началната доза на Капанол трябва да се има предвид следното:

1. тоталната дневна доза, активността и характеристиките на наркотични аналгетици, употребявани преди това (напр. чисти агонисти или смесени агонист/антагонист).
2. надеждността на оценката на относителната активност, използвана за изчисляване на необходимата дозата на морфина (оценката на активността варира според начина на въвеждане).
3. степента на толерантност към опиата
4. общото здравно състояние на пациента
5. съпътстващо лечение
6. тип и сила на болката

Обичайната начална доза при пациенти, които не са употребявали опиати, е Капанол капсули 40 mg на 24 часа или 20 mg на 12 часа.

Първата доза Капанол може да се приеме с последната доза на някое наркотично средство с незабавно освобождаване.

КАПАНОЛ КАПСУЛИ ТРЯБВА ДА СЕ ПОГЛЪЩАТ ЦЕЛИ.
КАПСУЛИТЕ НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ДЪВЧАТ ИЛИ ДА СЕ МАЧКАТ.

Употребата на наркотични аналгетици за облекчаване на хронична болка, включително ракова болка, трябва да бъде само част от един комплексен подход за лечение на болката, който трябва да включва други методи на лечение или медикаментозна терапия, немедикаментозни мерки и психо-социална поддръжка.

При поява на признаци на прекомерни наркотични ефекти малко след въвеждането, следващата доза трябва да се намали. Ако тази корекция води до недостатъчна аналгезия, т.е. появи се болка между дозите, може да се даде допълнителна доза аналгетик с кратко действие. Интервалът на дозиране на Капанол не трябва да се намалява под 12 часа. С набирането на опит могат да се правят корекции за получаване на съответен баланс между облекчаването на болката и страничните ефекти на наркотика.

Тъй като Капанол е препарат с продължително освобождаване, обикновено дозите трябва да се увеличават през 24 часа.

При пациенти, които вече приемат опиати, трябва да се имат предвид следните препоръки за дозиране:

Преминаване от други перорални морфинови препарати към Капанол: Пациенти, лекувани с други перорални морфинови препарати могат да преминат на Капанол чрез приемане на тоталната дневна доза като Капанол капсули. След това дозата се коригира според нуждите.

Преминаване от морфин, прилаган парентерално, или от други парентерални или перорални наркотични средства към Капанол: Капанол може да се прилага като начално лечение с перорален морфинов препарат. В този случай обаче трябва да се внимава особено много при процеса на преминаване. Поради несигурността относно индивидуалната разлика в относителната оценка на активността на опиата и кръстосаната толерантност, първоначалната схема на дозиране трябва да бъде консервативна, т.е. подценяването на 24-часовите нужди от перорален морфин е за предпочитане пред надценяването им. Поради това началните индивидуални дози на Капанол трябва да се определят консервативно.

Оценките на релативната активност на опиатите са само приблизителни и се влияят от пътя на въвеждане, индивидуалните разлики между пациентите, и вероятно от индивидуалното здравно състояние.

Следователно, трудно е да се препоръча някакво твърдо правило за директно преминаване на пациента към Капанол. Трябва да се имат предвид следните общи правила:

Съотношение на парентерален към перорален морфин: Оценките на активността на оралния към парентералния морфин варират. Някои автори предполагат, че в условията на хронична употреба перорална доза морфин, само три пъти по-висока от дневните нужди от парентерален морфин, може да бъде достатъчна.

Други парентерални или перорални опиати към перорален морфин: Тъй като няма данни за този тип аналгетично заместване, не е възможно да се дадат специфични препоръки. Препоръчва се на лекарите да се обръщат към данните за относителната активност, като се има предвид, че такива съотношения са само приблизителни (вж. Табл.1). По принцип по-безопасно е да се подцени необходимата дневна доза на Капанол и да се разчита на добавяне при нужда за преодоляване на недостатъчната аналгезия.

Табл. 1: Съотношение на приблизителната активност на пероралните наркотични средства към перорален морфин*

dextromoramide	2 ^A
methadone	3-4 ^B
morphine	1
oxycodone	1
papaveretum	2/3
pethidine	1/8

A Dextromoramide: единична доза от 5 мг е еквивалентна на 15 мг морфин по отношение на максималния ефект, но действието е по-кратко. Общото съотношение на активността е съответно коригирано.

B Methadone: единична доза от 5 мг е еквивалентна на 7.5 мг морфин. Той има продължителен плазмен полуживот, което води до кумулиране при многократно приложение. Това означава, че при редовна употреба той е няколко пъти по-активен.

* По Twycross and Lack, (1989) Oral morphine in advanced cancer. 2nd ed. Beaconsfield.

Преминаване от Капанол към други перорални морфинови препарати с контролирано освобождаване

Капанол не е биоеквивалентен с другите морфинови препарати с контролирано освобождаване. Въпреки че от дадена доза Капанол се получава същото количество морфин както от морфинов разтвор или таблетки морфин с контролирано освобождаване (т.е. AUC е същата), Капанол води до намалена флукуация на плазмените нива на морфина, коригирани според дозата. Преминаването от Капанол към същата дневна доза от други морфинови препарати може да доведе до загуба на контрола върху болката и се препоръчва внимателно наблюдение.

Преминаване от Капанол към парентерални наркотични средства:

Когато пациентът преминава от Капанол към парентерални наркотични средства, най-добре е да се приеме, че съотношението на активността на

парентералния към пероралния препарат е високо. ТРЯБВА ДА СЕ ОТБЕЛЕЖИ, ЧЕ ТОВА ПРЕДСТАВЛЯВА ПРОМЯНА НА СТРАТЕГИЯТА ОТ ПАРЕНТЕРАЛНИ КЪМ ПЕРОРАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ. И В ДВАТА СЛУЧАЯ ОБАЧЕ ЦЕЛТА Е ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ НОВАТА ДОЗА КОНСЕРВАТИВНО. Например, за да се определи необходимата 24-часова доза морфин за мускулно приложение, може да се приложи 1 мг морфин мускулно на всеки 6 мг морфин под формата на Капанол. Разбира се, 24-часовата мускулна доза трябва да се раздели на шест и да се въвежда на всеки 4 часа. Този подход се препоръчва, тъй като вероятността за предозиране е най-малка.

Наркотичните аналгетици не облекчават ефективно болка при дизестезия, пост-херпесна невралгия, пробуждащи болки, болка, свързана с движение, и някои форми на главоболие. Това не означава, че при пациенти с напреднал рак, страдащи от тези видове болки, не трябва да се опита адекватно обезболяване с наркотични аналгетици. Такива пациенти обаче може да имат нужда да преминат рано на други видове лечение на болката. Болка без ноцицепция обикновено не се повлиява от опиати.

Употреба при деца

Употребата на Капанол при деца не е изследвана.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Капанол не трябва да се прилага при пациенти с: позната свръхчувствителност към морфин, соли на морфина или някои от съставките на капсулата; остра или тежка бронхиална астма; респираторна депресия; жлъчна колика; гастроинтестинална обструкция; особено паралитичен илеус; едновременно лечение с MAO-инхибитори или 14 дни след такова лечение (вж. Взаимодействия).

4.4. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Влошено дишане: Респираторната депресия е основният риск при всички морфинови препарати. Респираторната депресия възниква често при пациенти в напреднала възраст и при изтощени болни, а при пациентите, страдащи от състояния, съпътствани от хипоксия или хиперкапния, дори умерени терапевтични дози могат да намалят значително белодробната вентилация.

Морфинът трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест или кор пулмонале и при пациенти със значително намален респираторен резерв, хипоксия, хиперкапния или предшестваща респираторна депресия. При такива пациенти дори обичайните терапевтични дози морфин могат да повишат съпротивлението на дихателните пътища и да

намалят респираторния рефлекс до степен на апнея. Силната болка има антагонистично действие по отношение на подтискащия дишането ефект на морфина.

Травма на главата и повишено вътречерепно налягане: Подтискащият дишането ефект на морфина със задръжка на въглероден двуокис и вторично повишение на налягането на цереброспиналната течност може да бъдат подчертано засилени при наличие на травма на главата или предшестващо повишение на вътречерепното налягане. Морфинът дава ефекти, които могат да замъглят неврологичните симптоми на допълнително повишение на налягането при пациенти с травми на главата. Морфин трябва да се прилага само при жизненоважни обстоятелства и то с изключително внимание.

Хипотензивен ефект: Капанол, както всички наркотични аналгетици, може да причини тежка хипотония в лица с вече компрометирана способност за поддържане на кръвното налягане поради намален кръвен обем или при едновременно прилагане на лекарства като фенотиазини или общи анестетици (вж. Взаимодействия). Капанол може да предизвика ортостатична хипотония при амбулаторни пациенти.

Капанол, както всички наркотични аналгетици, трябва да се прилага внимателно при пациенти с циркулаторен шок, тъй като вазодилатацията, причинена от препарата, може да намали допълнително сърдечния обем и кръвното налягане.

Гастроинтестинален мотилитет: Капанол не трябва да се прилага при пациенти с гастроинтестинална обструкция, особено с паралитичен илеус, тъй като съществува риск от задържане на препарата в стомаха за продължително време и последващо освобождаване на болус доза от морфина при възстановяване на нормалния мотилитет на червата.

Както при другите твърди лекарствени форми на морфина, диарията може да намали резорбцията му.

Лекарствена зависимост: Морфинът има потенциал за създаване на физическа и психическа зависимост. Това обаче не е от основно значение при лечение на терминално болни пациенти или пациенти със силна болка. Внезапното прекъсване или рязкото намаление на дозата след продължителна употреба може да доведат до симптоми на отнемане. Ако се налага прекъсване, то трябва да се извърши постепенно.

Деца, родени от майки с физическа зависимост към наркотични аналгетици, могат също да бъдат физически зависими и могат да покажат симптоми на отнемане. Тези деца могат да имат респираторна депресия при раждането (вж. Предпазни мерки).

Толерантност: При многократно прилагане на морфина може да се развие толерантност. За да се поддържа адекватно облекчение на болката, може да се наложи увеличение на дозата на Капанол (вж. Дозировка и начин на приложение).

4.5. ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Общи: Капанол е предназначен за употреба при пациенти, които имат нужда от продължително лечение с мощен наркотичен аналгетик за повече от няколко дена.

Както при всеки мощен опиат, от критично значение е да се адаптира схемата на дозиране на Капанол към всеки пациент индивидуално, като се вземе предвид предишния опит от лечението на пациента с аналгетици. Въпреки че определено е невъзможно да се изброят всички съображения, които са важни при подбора на началната доза Капанол, трябва да се обърне внимание на проблемите, споменати в раздел „Дозировка и начин на приложение“.

Хордотомия: Пациентите, планирани за хордотомия, или друго прекъсване на пътищата, провеждащи болката, не трябва да получават Капанол 24 часа преди манипулацията.

Специални рискови групи: Капанол трябва да се прилага внимателно и в намалени дози при пациенти в напреднала възраст или при изтощени болни; пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност; пациенти с Адисонова болест; микседем; хипотиреоидизъм; хипертрофия на простата или стеснение на уретрата.

Трябва да се внимава и при прилагане на Капанол при пациенти с депресия на ЦНС; токсична психоза; остър алкохолизъм или делириум тремор; тежка кифосколиоза; конвулсивни нарушения; пациенти, подготвяни за операция на жлъчката, и пациенти с остър панкреатит вследствие на заболяване на жлъчните пътища.

Шофиране и работа с опасни машини: Морфинът може да увреди умствените и физически качества, необходими за изпълнението на потенциално опасни дейности като шофиране и работа с машини. Трябва да се обърне съответно внимание на пациентите. Пациентите трябва да се предупредят и относно възможността за комбиниране на ефектите на морфина и другите депресанти на ЦНС, включително наркотичните средства, фенотиазините, седативни/сънотворни средства и алкохол (вж. Взаимодействия).

Употреба при бременност: Не са провеждани репродуктивни изследвания с морфин върху животни. Не е известно дали морфинът може да причини увреждане на плода, когато се прилага по време на

бременност или дали той може да повлияе върху репродуктивната способност на човека. Капанол трябва да се дава на бременни пациентки само когато ползата определено надхвърля потенциалния риск за плода.

Употреба по време на раждане и при кърмачки: Не се препоръчва употребата на Капанол при жени по време на раждане или непосредствено преди това. Ефектите на наркотичните аналгетици са непредсказуеми. Те могат да удължат раждането чрез временно намаляване на силата, продължителността и честотата на маточните контракции или обратно - може да ускорят раждането чрез увеличаване на степента на дилатация на шийката на матката. Децата, родени от майки, получавали наркотични аналгетици по време на раждането, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на респираторна депресия. При такива деца трябва да има под ръка налоксон хидрохлорид, специфичен антагонист на морфина, за преодоляване на респираторната депресия, предизвикана от наркотика. Морфинът се екскретира в кърмата при човека и не се препоръчва кърмене, докато пациентката получава Капанол. Наблюдавани са симптоми на отнемане при кърмачета след преустановяване на прилагането на морфин сулфат на майката.

Информация за пациента:

С Капанол се предоставя листовка за пациента. Медицинските специалисти трябва да познават съдържанието на тази листовка. Ако е клинически препоръчително, медицинският специалист трябва да даде следните указания на пациентите, получаващи Капанол:

1. Дозата на Капанол не трябва да се променя без консултация с медицински специалист.
2. Морфинът може да увреди умствените и/или физически качества, необходими за изпълнение на потенциално рискови задачи (например шофиране, работа с машини).
3. Морфинът не трябва да се употребява едновременно с алкохол и други депресанти на ЦНС (лекарства за сън, транквилизатори) поради поява на адитивни ефекти, включително депресия на ЦНС. Трябва да се направи консултация с медицински специалист, ако едновременно се използват или се предписват за бъдеща употреба други лекарства.
4. Жени в детородна възраст, които забременеят или планират да забременеят, трябва да се консултират с медицински специалист по отношение на употребата на аналгетици и други лекарства.
5. Пелетите в Капанол капсули НЕ трябва да се дъвчат или смачкват.

4.6. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Депресанти на ЦНС: Морфинът трябва да се използва много внимателно и в намалени дози при пациенти, които получават едновременно други депресанти на централната нервна система, включително седативни, сънотворни средства, общи анестетици, фенотиазини, други транквилизатори и алкохол, поради риск от респираторна депресия, хипотония и дълбока седация или кома. Когато се предвижда такава комбинирана терапия, дозата на единия препарат или на двете лекарства трябва да се намали.

Миорелаксанти: Морфинът може да засили нервно-мускулната блокада на скелетните миорелаксанти и да увеличи степента на респираторна депресия.

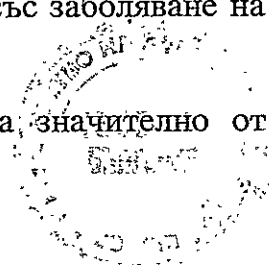
Наркотични аналгетици със смесено агонистично/антагонистично действие: От теоретична гледна точка наркотичните аналгетици със смесено агонистично/антагонистично действие (напр. пентазоцин и бупренорфин) НЕ трябва да се прилагат на пациент, който е минал или преминава курс на лечение с чисто агонистични наркотични аналгетици. При тези пациенти аналгетичите със смесено агонистично/антагонистично действие може да намалят аналгетичния ефект или да предизвикат симптоми на отнемане.

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори): MAO-инхибиторите потенцират ефекта на морфина и другите наркотични лекарства, които могат да причинят неспокойство, объркване и значително подтискане на дишането, водещо понякога до кома. Морфин не трябва да се прилага при пациенти, употребяващи MAO-инхибитори, или 14 дни след преустановяване на такова лечение.

Циметидин: Има съобщение за объркване и тежка респираторна депресия при прилагане на морфин и циметидин при пациент на хемодиализа.

Диуретици: Морфинът намалява ефективността на диуретиците чрез индуциране на освобождаване на антидиуретичен хормон. Морфинът може да доведе и до остра задръжка на урината, като причинява спазъм на сфинктера на пикочния мехур, особено при мъже със заболяване на простатата.

Храна: Бионаличността на Капанол не се повлиява значително от храната.



4.7. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите лекарствени реакции, предизвикани от морфина, са по същество същите, които се наблюдават при другите перорални и парентерални наркотични аналгетици. Те включват следните важни рискове: респираторна депресия, апнея и в по-малка степен циркулаторна депресия, спиране на дишането и спиране на сърдечната дейност.

Най-честите нежелани ефекти: Запек, главозамайване, световъртеж, седация, гадене, повръщане, изпотяване, дисфория и еуфория.

Седация: Повечето пациенти, получаващи морфин, изпитват първоначално сънливост. Тя обикновено изчезва за три до пет дни и не е причина за безпокойство, освен ако не е прекомерна или придружена от нестабилност или объркване. Прекомерната или персистираща седация трябва да се изследва. Факторите, които трябва да се имат предвид, включват: съпътстващо приложение на седативни лекарства, наличие на чернодробна или бъбречна недостатъчност, обострена респираторна недостатъчност, толерантност към прилаганите дози, особено при по-възрастни пациенти, тежестта на заболяването и общото състояние на пациента. Ако дозата на Капанол е била намалена и болката не се овладява адекватно, дозата може внимателно да се повиши отново след няколко дена.

Замайването и нестабилността може да са свързани с ортостатична хипотония, предизвикана от морфина, особено при пациенти в напреднала възраст и изтощени болни. Дозата трябва да се адаптира към индивидуалните нужди, но поради намален клирънс, тя трябва да бъде по-ниска при пациенти над 50-годишна възраст.

Гадене и повръщане: Гаденето и повръщането са обичайни след прилагане на единични дози морфин или като ранен нежелан ефект на редовното лечение с наркотици. Трябва да се обмисли предписването на подходящ антиеметичен препарат. Честотата на гаденето и повръщането обикновено намалява за около седмица, но може да персистира поради стомашна стаза, дължаща се на наркотика. При такива пациенти често се използва метоклопрамид.

Запек: Практически всички пациенти, докато използват хронично наркотични средства, страдат от запек. Някои пациенти, особено тези в напреднала възраст, изтощените и болните на легло, могат да получат запушване на червата. Пациентите трябва съответно да се предупредят и в началото на терапията с наркотични средства трябва да се започне лечение с лаксативни, размекващи и други подходящи средства.

Другите нежелани лекарствени реакции включват:

Сърдечно-съдови: зачервяване на лицето, тръпки, тахикардия, брадикардия, сърцебиене, чувство на слабост, хипотония и хипертония.

Централна нервна система (ЦНС): Еуфория, дисфория, слабост, безсъние, замаяване, симптоми на объркване и понякога халюцинации.

Стомашно-чревни: Сухота в устата, анорексия, запек, ларингоспазъм, колики, промяна на вкуса и жлъчни колики.

Пикочо-полови: Задръжка на урината, намалено либидо или потентност.

Ендокринни: Може да възникне синдром на неправилна секреция на антидиуретичния хормон, характеризиращ се с хипонатриемия, вследствие на намалено отделяне на свободна вода (може да се наложи проследяване на електролитите).

Зрителни смущения: Размазано зрение, нистагъм, диплопия и миоза.

Алергични: Сърбеж, уртикария, други кожни обриви и оток.

Синдром на отнемане (абстинентен синдром): Хроничната употреба на наркотични аналгетици може да бъде свързана с развитие на физическа зависимост. Може да се отключи абстинентен синдром, когато прилагането на наркотика се прекрати внезапно или когато се въведе антагонист на наркотичния препарат.

Симптомите на отнемане, които може да се наблюдават след преустановяване на употребата на наркотика, включват: болки по тялото, диария, пилоерекция, анорексия, нервност и безпокойство, ринорея, кихане, тремор и треперене, абдоминални колики, гадене, нарушение на съня, необичайно засилено потене и прозяване, слабост, тахикардия и необяснимо повишаване на температурата. При подходящо адаптиране на дозата и постепенно преустановяване на лечението тези симптоми обикновено са слабо изразени.

4.8. ПРЕДОЗИРАНЕ

Симптоми: Острото предозирание на морфина се проявява с респираторна депресия, сънливост, прогресираща до ступор и кома, вялост на скелетната мускулатура, студена и влажна кожа, стеснени зеници и понякога брадикардия и хипотония.

Лечение: Основно внимание трябва да се обърне на осигуряване на свободни дихателни пътища и въвеждане на спомагателно или контролирано дишане. Чистият опиев антагонист налоксон хидрохлорид

е специфичен антидот срещу респираторната депресия, причинена от предозирание на опиата. Налоксонът (обикновено 0.4 до 2.0 мг) трябва да се въвежда венозно. Тъй като продължителността му на действие е относително кратка обаче, пациента трябва да се проследява внимателно до надеждно възстановяване на спонтанното дишане. Капанол ще продължава да се освобождава и ще се прибавя към натоварването с морфин до 12 часа след прилагането му и лечението на морфиновото предозирание трябва съответно да се модифицира. Ако отговорът към налоксона е субоптимален или непродължителен, може да се приложи допълнително налоксон според нуждите или да се въведе чрез продължителна венозна инфузия за поддържане на активното съзнание и дихателната функция.

Налоксон не трябва да се въвежда при липса на клинически значима респираторна или циркулаторна депресия, възникнала вследствие на предозирание на морфин. Налоксон трябва да се въвежда внимателно на лица, за които е известно или се подозира, че са физически зависими към Капанол. В такива случаи рязкото или пълно обръщане на наркотичните ефекти може да предизвика остър синдром на отнемане. Тежестта на предизвикания синдром на отнемане ще зависи от степента на физическа зависимост и от въведената доза на антагониста. Ако е необходимо да се лекува тежка респираторна депресия при физически зависим пациент, антагониста трябва да се въведе изключително внимателно и чрез постепенно покачване на по-ниски от обикновените дози на антагониста.

При лечение на циркулаторния шок и белодробния оток, съпътстващи предозиранието, трябва да се прилагат поддържащи мерки (включително кислород, вазопресорни средства) според показанията. Спирането на сърдечната дейност или появата на аритмии можа да наложат сърдечен масаж или дефибрилация.

Може да се наложи да се изпразни стомашното съдържимо, тъй като това може да помогне за отстраняване на нерезорбираното лекарство, особено когато е употребена лекарствена форма с продължително освобождаване.

Токсичността на морфина може да бъде резултат от предозирание, но поради големите индивидуални разлики в чувствителността към опиати, трудно е да се прецени точната токсична или летална доза за всеки наркотичен препарат. Токсичните ефекти на морфина могат да се замъглят при наличието на болка или толерантност. Познати са пациенти на хронична морфинова терапия, които са вземали по 3000 мг дневно без наличие на видими токсикологични ефекти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

Морфинът е наркотичен аналгетик, който оказва агонистично действие върху специфичните, насищащи се опиевни рецептори в ЦНС и други тъкани. Морфинът има разнообразно фармакологично действие при човека, включващо аналгезията, подтискане на рефлексна кашлица, респираторна депресия, дължаща се на намаление на реактивността на дихателния център към въглероден двуокис, гадене и повръщане чрез директно стимулиране на хеморецепторната тригерна зона (ХТЗ), промени в настроението, включващи еуфория и дисфория, седация, замъгляване на разсъдък, промени в ендокринната система и вегетативната нервна система, и намаляване на гастроинтестиналния мотилитет, водещо до констипация.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Морфинът се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт, назалната лигавица, белите дробове след подкожно (s.c.) и мускулно (i.m.) инжектиране. При перорално приложение той е подложен на значителен, но вариращ „first-pass“ метаболизъм и само около 40% от приложената доза достига централния компартимент.

След като веднъж се резорбира, морфинът се разпределя в скелетните мускули, бъбреците, черния дроб, чревния тракт, белите дробове, слезката и мозъка. Той преминава през плацентарните мембрани и се открива в кърмата. Около 30 до 35% от морфина се свързва обратимо с протеините.

Въпреки че малка фракция от морфина (под 5%) се деметилира, приема се, че практически цялото количество морфин се превръща в глюкуронидни метаболити, включващи морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид. Глюкуронидната система има много голям капацитет и не се насища лесно дори при болестно състояние. Проучванията при здрави лица и болни от рак са показали, че средното моларно съотношение на глюкуронидния метаболит към морфина (въз основа на AUC) е подобно след приложение на единична доза Капанол и разтвор на морфин сулфат и при равновесно състояние на Капанол, таблетки морфин сулфат с контролирано освобождаване и разтвор на морфин сулфат. Средните моларни съотношения на морфина към морфин-3-глюкуронид към морфин-6-глюкуронид (въз основа на AUC) са приблизително 1:24:4, подобно на тези, наблюдавани при разтвор на морфин сулфат и таблетки морфин сулфат с контролирано освобождаване след единична доза и в равновесно състояние.

Фармакокинетиката на Капанол при пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция не е изследвана. Фармакокинетичните параметри на морфина показват значителни вариации между отделните лица. Средният обем на разпределение (V_d) е приблизително 4 л/кг и терминалният полу-живот е 2 до 4 часа.

След перорално приложение степента на резорбция (AUC) на морфина от Капанол е подобна на тази, получена от разтвор на морфин или таблетки с контролирано освобождаване. Скоростта на резорбция на морфина от Капанол обаче е значително по-ниска.

След перорално прилагане на единична доза от 50 мг Капанол на 30 здрави мъже е получена средна максимална плазмена концентрация на морфин от 8.1 нг/мл (C_{max}) на 8.5 час (T_{max}). Степента на резорбция не се е повлияла от храна, но T_{max} е било леко забавено на 10 часа. Това обаче не е имало клиническа значимост. Капанол може да се прилага със или без храна.

Когато Капанол се прилага по фиксирана схема на дозиране, равновесно състояние се достига за около два дни.

При схема на дозиране на 24 часа Капанол в равновесно състояние е поддържал по-високи стойности на C_{min} , коригирани според дозата, и е бил свързан с по-малка флукутация на морфиновите плазмени нива, отколкото таблетките морфин с контролирано освобождаване, прилагани на 12 часа. Плазмените концентрации на морфина са се съхранили по-продължително време на или над 75% от максималната плазмена концентрация при приложение на Капанол в сравнение с таблетките морфин с контролирано освобождаване. Не е наблюдавана значима разлика в адаптираните според дозата AUC, средна концентрация (C_{ave}) или C_{max} между тези два начина на лечение.

При схема на дозиране на 12 часа Капанол в равновесно състояние е показал по-ниски максимални плазмени концентрации (C_{max}) и по-високи минимални плазмени концентрации (C_{min}) на морфина в сравнение със същата (тогвална) дневна доза от разтвор на морфин сулфат, въвеждан на 4 часа, или таблетки морфин с контролирано освобождаване, прилагани на 12 часа. Въпреки че няма ясна връзка между аналгетичния ефект или честотата на нежелани реакции и плазмените концентрации на морфина, по-малката флукутация в кръвните концентрации на морфина след прилагане на Капанол може да

доведе до намаляване на нежеланите реакции и честотата на поява на болка между дозите.

Морфинът се екскретира предимно с урината под формата на морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид. Малко количество на глюкуронидните метаболити се отделят в жлъчката, като се наблюдава известен ентерохепатален кръговрат. Седем до 10% от приложения морфин се отделя с фекалиите. Доказано е, че морфин-6-глюкуронид е фармакологически активен. Тъй като е наблюдавано кумулиране на този метаболит при пациенти с бъбречно заболяване, трябва да се внимава при пациенти с клинически значимо нарушение на бъбречната функция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Sugar Spheres
Hyromellose PhEur
Ethylcellulose N.50NF
Methacrylic Acid Copolymer
Polyethylene Glycol
Diethyl Phtalate BP
Purified Talc PhEur

6.2. СРОК НА ГОДНОСТ

3 години

6.3. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Капсулите трябва да се съхраняват под 30°C.
Да се пази от светлина и влага.

6.4. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Glaxo Wellcome Australia Ltd
1062 Mountain Highway Boronia Victoria
Austria

*Karanol™ (Капанол) е регистрирана търговска марка на групата Glaxo Wellcome.

