CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vendal retard, 10 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
Vendal retard, 30 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
Vendal retard, 60 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
Vendal retard, 100 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
Vendal retard, 200 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vendal retard, 10 mg: każda tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg substancji czynnej *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorku), co odpowiada 7,6 mg morfiny.

Vendal retard, 30 mg: każda tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg substancji czynnej *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorku), co odpowiada 22,8 mg morfiny.

Vendal retard, 60 mg: każda tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 60 mg substancji czynnej *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorku), co odpowiada 45,6 mg morfiny.

Vendal retard, 100 mg: każda tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg substancji czynnej *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorku), co odpowiada 76 mg morfiny.

Vendal retard, 200 mg: każda tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg substancji czynnej *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorku), co odpowiada 152 mg morfiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Vendal retard 10 mg:	
Laktoza jednowodna	8 mg na tabletkę
Vendal retard 30 mg:	
Laktoza jednowodna	24,74 mg na tabletkę
Vendal retard 60 mg:	
Laktoza jednowodna	49,48 mg na tabletkę
Barwnik żółcień pomarańczowa (E110)	0,00128 mg na tabletkę
Vendal retard 100 mg:	
Laktoza jednowodna	82,20 mg na tabletkę
Barwnik żółcień pomarańczowa (E110)	0,0332 mg na tabletkę
Vendal retard 200 mg:	
Laktoza jednowodna	164,40 mg na tabletkę
Barwnik żółcień koszenilowa (E124)	0,0225 mg na tabletkę
Barwnik żółcień pomarańczowa (E110)	0,01375 mg na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

10 mg: Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie wypukłe.
30 mg: Tabletki barwy niebiesko-zielonej, okrągłe, obustronnie wypukłe.
60 mg: Tabletki barwy żółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe.
100 mg: Tabletki barwy żółto-pomarańczowej, okrągłe, obustronnie wypukłe.
200 mg: Tabletki barwy czerwonej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

W długotrwałym łagodzeniu silnych i bardzo silnych bólów (takich jak bóle towarzyszące chorobie nowotworowej), opornych na słabiej działające środki przeciwbólowe.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie rozpoczyna się od stopniowego zwiększania dawki preparatu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, w celu określenia dawki morfiny pozwalającej na odpowiednią kontrolę bólu. Następnie pacjent jest przestawiany na tę samą dzienną dawkę tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Bóle przebijające należy łagodzić preparatami morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.

Produkt leczniczy Vendal retard należy zażywać w odstępach 12-godzinnych.
Dawkowanie zależy od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe.

Dawkowanie
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:
Zazwyczaj stosowana dawka początkowa: 10-30 mg morfiny chlorowodorku w odstępach 12-godzinnych. Pacjenci o małej masie ciała (ważący mniej niż 70 kg) wymagają małej dawki początkowej.
Należy zachować ostrożność oraz zmniejszyć dawkę początkową u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub czynności nerek.
Wzrastająca intensywność bólu wymaga zwiększania dawek morfiny. Prawidłowym dawkowaniem dla danego pacjenta jest takie, które pozwala kontrolować ból przez pełne 12 godzin i nie występują lub są umiarkowane działania niepożądane.
Zasadniczo tabletki 200 mg są przeznaczone do łagodzenia bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej u pacjentów, którzy tolerują morfinę i wymagają dziennej dawki morfiny większej niż 200 mg.
Nie należy stosować zbyt wysokiej dawki dziennej u pacjentów leczonych tabletkami o przedłużonym działaniu zamiast morfiny podawanej pozajelitowo.

Dzieci i młodzież:
Stosowanie morfiny jest przeciwwskazane u dzieci poniżej 1 roku życia.
Nie ma dostatecznie udokumentowanego doświadczenia dotyczącego stosowania tabletek Vendal retard o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia.

Sposób podawania
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.
Tabletek powlekanych Vendal retard o przedłużonym uwalnianiu nie wolno dzielić ani rozpuszczać przed podaniem, gdyż może to spowodować uszkodzenie systemu przedłużonego uwalniania, prowadząc do szybkiego uwolnienia morfiny i poważnych działań niepożądanych.

Cele leczenia i przerwanie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vendal retard należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta produktem Vendal retard, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu objawów odstawiennych. Jeśli nie udaje się odpowiednio kontrolować nasilenia bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, rozwoju tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

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.

Czas trwania leczenia
Produktu Vendal retard nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zahamowanie oddychania.
- Zastój wydzielania śluzu w drogach oddechowych.
- Obturacyjna choroba dróg oddechowych.
- Stany drgawkowe lub urazy głowy.
- Porażenna niedrożność jelit.
- Zespół “ostrego brzucha” lub opóźnione opróżnianie żołądka.
- Ostra choroba wątroby.
- Równoczesne podawanie inhibitorów oksydazy monoaminowej lub w ciągu dwu tygodni od przerwania ich stosowania.
- Stany pobudzenia u pacjentów pod wpływem alkoholu lub leków nasennych.
- U dzieci poniżej 1 roku.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Najpoważniejszym ryzykiem związanym z przedawkowaniem opioidów jest zahamowanie czynności oddechowej.

Produkt leczniczy Vendal retard należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności w następujących przypadkach:
- uzależnienie od opioidów
- podwyższone ciśnienie śródczaszkowe
- niedociśnienie na skutek zmniejszenia objętości krwi w ustroju
- zaburzenia świadomości
- choroby dróg żółciowych,
- kolka moczowodowa,
- zapalenie trzustki
- zaparcia jelitowe i stany zapalne jelit
- przerost gruczołu krokowego
- niewydolność kory nadnerczy

Z powodu mutagennych właściwości morfiny, u pacjentów w wieku rozrodczym należy stosować odpowiednią antykoncepcję (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vendal retard w okresie ciąży, w trakcie porodu, u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6) oraz w okresie poprzedzającym operację oraz w trakcie pierwszych 24 godzin po operacji chirurgicznej (patrz punkt 4.5).

W przypadku podejrzenia porażennej niedrożności jelit lub wystąpienia tego stanu lek należy bezzwłocznie odstawić.

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

Występuje tolerancja krzyżowa z innymi opioidami.

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.

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.

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.

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Vendal retard, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Wielokrotne stosowanie produktu Vendal retard może prowadzić do wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. Opioid Use Disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Vendal retard może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu), u osób używających obecnie wyrobów tytoniowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z ciężką depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Vendal retard należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Pacjentowi należy doradzić, aby zgłosił się do lekarza prowadzącego, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z aktywnym poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnianie zapasu leku). Postępowanie to obejmuje przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny).

U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Potencjał uzależniający
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.

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.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych (patrz punkt 4.5)
Jednoczesne stosowanie leku Vendal retard 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 Vendal retard w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Depresja oddechowa
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).

Zaburzenia oddychania podczas snu
Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. Severe cutaneous adverse reactions)
W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji występowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć inne leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych
Morfina może powodować zaburzenia czynności wątroby i skurcz zwieracza Oddiego, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i ryzyka objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki.

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 4.5).

Stosowanie niezalecane

Jednoczesne spożywanie alkoholu i produktu leczniczego Vendal retard może nasilać działania niepożądane produktu Vendal retard; należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego Vendal retard (patrz punkt 4.5).

Tabletek powlekanych nie należy rozpuszczać, ani podawać pozajelitowo. Może to powodować zahamowanie czynności oddechowej, obumieranie tkanek w miejscu podania oraz ziarniniakowe zapalenie narządów (zwłaszcza płuc).

Dostosowanie dawki
Zmniejszenie dawki może być wskazane u pacjentów w podeszłym wieku, z niedoczynnością tarczycy oraz u pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów, dla których ustalono skuteczną dawkę określonego preparatu opioidowego, nie należy przestawiać na inny preparat morfiny o powolnym, przedłużonym lub kontrolowanym uwalnianiu lub na inny lek przeciwbólowy bez stopniowego zmniejszania dawki i oceny klinicznej.
W przeciwnym przypadku nie ma pewności zachowania działania przeciwbólowego.

Testy antydopingowe
Produkt leczniczy Vendal retard może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę(patrz punkt 2).
Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki powlekane Vendal retard o mocy 60 mg, 100 mg i 200 mg zawierają barwniki azowe - E 110, E 124 – patrz punkt 2, mogące wywołać reakcje uczuleniowe.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy
Morfinę należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym

- leki podawane do znieczulenia ogólnego
- fenotiazyny lub inne leki uspokajające
- leki nasenne i uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub leki pokrewne (patrz punkt 4.4)
- neuroleptyki
- leki przeciwdepresyjne
- leki zwiotczające mięśnie
- leki przeciwnadciśnieniowe
- leki przeciwwymiotne
- leki przeciwhistaminowe
- inne opioidy
- gabapentyna lub pregabalina
- alkohol

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Vendal retard; należy unikać równoczesnego przyjmowania (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Vendal retard nasila działanie:

- leków przeciwbólowych
- leków uspokajających, znieczulających, nasennych 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).
- leków powodujących zwiotczenie mięśni
- leków przeciwnadciśnieniowych

W przypadku możliwości przedawkowania, należy poinformować pacjenta, że jednoczesne nadużywanie alkoholu, jak również niekontrolowane stosowanie z innymi produktami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, może powodować zahamowanie czynności oddechowej oraz zgon.

Na działanie produktu leczniczego Vendal retard mogą wpływać następujące substancje:
- Antacydy. Jednoczesne podawanie środków neutralizujących kwas żołądkowy może spowodować szybsze od oczekiwanego uwolnienie morfiny. Dlatego też należy zachować odstęp co najmniej dwóch godzin przy podawaniu tych środków.
- Cymetydyna, która hamuje metabolizm morfiny i w ten sposób może wzmacniać jej działanie.
- Inhibitory oksydazy monoaminowej, znane z interakcji z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi, co może prowadzić do pobudzenia lub depresji ośrodkowego układu nerwowego z kryzysem nad- lub niedociśnieniowym (patrz punkt 4.3).
- Ryfampicyna przyspiesza znacząco metabolizm doustnie podanej morfiny, skutkiem tego może być konieczne zwiększenie dawki (patrz punkt 4.4).
- Klomipramina i amitryptylina wzmacniają działanie przeciwbólowe morfiny, co może częściowo wynikać ze zwiększonej dostępności biologicznej.

Łączenie morfiny z agonistami receptorów opioidowych o słabych właściwościach antagonistycznych (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) jest przeciwwskazane, ze względu na zmniejszenie działania przeciwbólowego morfiny na skutek konkurencyjnego blokowania receptorów, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych pozwalających na ocenę ryzyka teratogennego u ludzi. Istnieją doniesienia o możliwym związku ze zwiększoną częstością występowania przepuklin. Morfina przenika barierę łożyska. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na potomstwo w okresie trwania ciąży (patrz punkt 5.3). Morfina może być stosowana w okresie ciąży, jeśli korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają ryzyko dla dziecka; należy jednak najpierw rozważyć inne możliwości terapeutyczne. Z uwagi na właściwości teratogenne morfiny, pacjenci w wieku rozrodczym, którzy przyjmują morfinę, powinni stosować odpowiednią antykoncepcję.

Nie zaleca się podawania morfiny w trakcie porodu ze względu na ryzyko depresji oddechowej noworodków (patrz punkt 4.4).
U nowonarodzonych dzieci matek poddawanych długotrwałemu leczeniu można zaobserwować zespół odstawienia. 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.

Karmienie piersią
Nie zaleca się podawania morfiny kobietom karmiącym piersią, gdyż przenika ona do mleka.

Płodność
W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Morfina może wpływać na zdolność koncentracji i reagowania na bodźce tak, że zdolność do aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym lub obsługi maszyn ulega upośledzeniu lub całkowicie zanika.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane sklasyfikowano według następujących częstości występowania:
często (≥1/100 do <1/10);
niezbyt często (≥1/1000, do <1/100);
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000);
bardzo rzadko (<1/10 000),
częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

Najczęściej występujące działania niepożądane to nudności, wymioty, zaparcia, zwężenie źrenic i senność.

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: omamy
Rzadko: bezsenność
Częstość nieznana: uzależnienie

Zaburzenia układu nerwowego
Często: senność
Niezbyt często: nadmierna potliwość, zawroty głowy, ból głowy, stan splątania, zmiany nastroju. Przedawkowanie może prowadzić do zaburzeń oddechowych
Częstość nieznana: zaburzenia poznawcze, mioklonie, allodynia, hiperalgezja (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka
Często: zwężenie źrenic
Rzadko: niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, oczopląs

Zaburzenia serca
Niezbyt często: kołatanie serca
Rzadko: przyspieszenie lub spowolnienie rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe
Rzadko: zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: zahamowanie oddychania, skurcz oskrzeli
Rzadko: ataki astmy u podatnych pacjentów
Bardzo rzadko: obrzęk płuc u pacjentów objętych intensywną opieką medyczną
Częstość nieznana: zespół ośrodkowego bezdechu sennego

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności, wymioty, zaparcia
Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, bóle kolkowe
Częstość nieznana: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często: skurcz dróg żółciowych
Częstość nieznana: skurcz zwieracza Oddiego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: rumień

Rzadko: pokrzywka, świąd
Częstość nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zatrzymanie moczu, skurcz moczowodów

Zaburzenia układu odpornościowego
Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Rzadko: obrzęk obwodowy (ustępujący po przerwaniu leczenia), reakcje nadwrażliwości na światło, ogólne osłabienie aż do omdlenia, dreszcze
Częstość nieznana: zespół odstawienny (abstynencyjny)

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)
Wielokrotne stosowanie produktu Vendal retard może prowadzić do uzależnienia od leku lub tolerancji, nawet w przypadku podawania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).
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".

Jeżeli w trakcie stosowania leku Vendal retard tabletki o przedłużonym uwalnianiu wystąpią nudności lub wymioty, to, w miarę potrzeby, można połączyć podawanie tych tabletek ze środkiem przeciwwymiotnym. W przypadku zaparć można zastosować odpowiedni środek przeczyszczający.

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

Objawy
Objawami zatrucia morfiną i przedawkowania są szpilkowate źrenice, niewydolność układu oddechowego, która może prowadzić do zgonu, obniżone ciśnienie, zachłystowe zapalenie płuc. W cięższych przypadkach występuje niewydolność krążenia i pogłębiająca się śpiączka. Oprócz tego obserwowano tachykardię, zawroty głowy, spadek temperatury ciała i zwiotczenie mięśni szkieletowych. U dzieci obserwowano uogólnione drgawki.

Leczenie
Zasadniczą uwagę należy zwrócić na zapewnienie drożności dróg oddechowych i zastosować wspomagane lub kontrolowane oddychanie.
W przypadku masywnego przedawkowania zaleca się dożylne podanie naloksonu. Szybkość wlewu powinna być odpowiednia do uprzednio podanych dawek uderzeniowych i do odpowiedzi pacjenta. Jednakże, z uwagi na względnie krótki czas działania naloksonu, należy ściśle monitorować pacjenta do czasu trwałego przywrócenia samodzielnego oddychania. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu uwalniają morfinę przez okres do dwunastu godzin od ich podania. Tym samym leczenie przedawkowania morfiny należy odpowiednio modyfikować.
Nie należy podawać naloksonu w przypadku braku klinicznie istotnej depresji krążeniowej lub oddechowej, wtórnych do przedawkowania morfiny. Należy zachować ostrożność przy podawaniu naloksonu osobom, o których wiadomo, lub które podejrzewa się o fizyczne uzależnienie od morfiny. W takich przypadkach, nagłe lub całkowite cofnięcie skutków działania opioidu może wywołać ostry zespół odstawienia.
Niewchłonięty lek można usunąć przez płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium.
Kod ATC: N02AA01

Morfina działa jak agonista receptorów opioidów w ośrodkowym układzie nerwowym, zwłaszcza receptorów μ, a w mniejszym stopniu również receptorów κ. Uważa się, że receptory μ pośredniczą w znieczuleniu nadkręgowym, depresji oddechowej i euforii, zaś receptory κ - w znieczuleniu kręgowym, zwężeniu źrenic i odpowiadają za uspokojenie polekowe. Morfina działa również bezpośrednio na sploty nerwów ścian jelit, powodując zaparcia.
W pacjentów w podeszłym wieku działanie przeciwbólowe morfiny ulega nasileniu.
Innymi skutkami działania morfiny na ośrodkowy układ nerwowy są nudności, wymioty i uwalnianie hormonu antydiuretycznego.
Zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego powodowane przez morfinę może prowadzić do niewydolności oddechowej u pacjentów z obniżoną zdolnością do wentylacji na skutek choroby płuc lub działania innych leków.
U osób chorych na zapalenie mózgu działanie morfiny może być nasilone.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja
Doustnie podana morfina jest łatwo wchłaniana i przechodzi intensywny i zmienny metabolizm w wątrobie z efektem pierwszego przejścia.
Biologiczna dostępność morfiny wynosi 30% i waha się w zakresie pomiędzy 10% a 50%.
U pacjentów z nowotworami wątroby dostępność biologiczna może być wyższa. Farmakokinetyka morfiny wykazuje liniową zależność od dawki.

Produkt Vendal retard posiada postać tabletek o przedłużonym uwalnianiu, co pozwala podawać kolejne dawki co 12 godzin, podczas gdy formy o natychmiastowym uwalnianiu wymagają podawania co 4-6 godzin.
Wartość T_{max} po podaniu tabletek Vendal retard po posiłku wzrasta z 2,4 (na czczo) do 3,4 godziny.
Morfina przenika barierę łożyska i jest wydzielana do mleka ludzkiego.

Metabolizm
Duża część ulega przemianie do glukuronidu, który powraca do krążenia wątrobowo-jelitowego.

Eliminacja
Wydalanie morfiny następuje głównie przez nerki, a jedynie w niewielkim stopniu z żółcią. Około 90% morfiny zostaje wydalone w postaci metabolitów (3-glukuronian morfiny i 6-glukuronian morfiny). Aktywność 6-glukuronianu morfiny jest większa niż związku wyjściowego.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania doświadczalne wykazały, że siarczan morfiny wywołuje uszkodzenia chromosomów u zwierząt w komórkach somatycznych i gametach, a u ludzi w komórkach somatycznych.
U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach. Należy liczyć się z działaniem genotoksycznym dla ludzi. Nie przeprowadzono długotrwałych badań właściwości rakotwórczych morfiny u zwierząt. W kilku badaniach wykazano, że morfina może sprzyjać rozwojowi nowotworów.
W badaniach na zwierzętach wykazano potencjalne właściwości teratogenne i zaburzenia neurobehawioralne w rozwijających się organizmach, aczkolwiek wyniki badań na ludziach nie wykazały wad rozwojowych ani efektów fetotoksycznych powodowanych przez morfinę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki o mocy 10 mg:
rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, poliakrylanu dyspersja 30%, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), hypromeloza , krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian;
otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza , poliakrylanu dyspersja 30%.

Tabletki o mocy 30 mg:
rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, poliakrylanu dyspersja 30%, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), hypromeloza, magnezu stearynian;
otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, indygotyna (E 132), żółcień chinolinowa (E 104)/indygotyna (E 132).

Tabletki o mocy 60 mg:
rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, poliakrylanu dyspersja 30%, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), hypromeloza, magnezu stearynian;
otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, żółcień chinolinowa (E 104)/żółcień pomarańczowa (E 110).

Tabletki o mocy 100 mg:
rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, poliakrylanu dyspersja 30%, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), hypromeloza, magnezu stearynian;
otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, żółcień chinolinowa (E 104)/żółcień pomarańczowa (E 110), żółcień pomarańczowa (E 110).

Tabletki o mocy 200 mg:
rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, poliakrylanu dyspersja 30%, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), hypromeloza, magnezu stearynian;

otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, czerwień koszenilowa (E 124), żółcień pomarańczowa (E 110).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

Vendal retard, 10 mg: 3 lata.
Vendal retard, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg: 5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC.
Każdy blister zawiera 10 tabletek.
1 lub 3 blistry (10 lub 30 tabletek) wraz z ulotką informacyjną, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1
A-8502 Lannach, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vendal retard, 10 mg - 7438
Vendal retard, 30 mg - 7439
Vendal retard, 60 mg - 7440
Vendal retard, 100 mg - 7441
Vendal retard, 200 mg - 7442

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.05.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO