

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VENDAL retard

10 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

30 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

60 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

100 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

200 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

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

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

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

Substancje pomocnicze, 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

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.

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.

Preparat Vendal retard należy zażywać w odstępach 12-godzinnych.

Dawkowanie zależy od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa: 10-30 mg chlorowodorku morfiny w odstępach 12-godzinnych. Pacjenci o małej masie ciała (wagący 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, przy braku działań niepożądanych lub przy umiarkowanych działaniach niepożądanych.

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:

Nie ma dostatecznie udokumentowanego doświadczenia dotyczącego stosowania tabletek VENDAL retard o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na morfinę lub substancje pomocnicze.
- Zahamowanie oddychania, zastój wydzielania śluzu, obturacyjna choroba dróg oddechowych.
- Stany drgawkowe.
- Urazy głowy.
- Porażenna niedrożność jelit, zespół "ostrego brzucha", opóźnione opróżnianie żołądka, ostra choroba wątroby.
- Równoczesne podawanie inhibitorów oksydazy monoaminowej lub mniej niż dwa tygodnie od przerwania ich stosowania.
- Stany pobudzenia u pacjentów pod wpływem alkoholu lub leków nasennych.

Lek nie jest zalecany w okresie ciąży, w trakcie porodu, w okresie poprzedzającym operację oraz w trakcie pierwszych 24 godzin po operacji chirurgicznej.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów uzależnionych od opioidów i u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, niedociśnieniem na skutek zmniejszenia objętości krwi w ustroju, zaburzeniami świadomości, chorobami dróg żółciowych, kolką wątrobową lub moczowodową, zapaleniem trzustki, niedrożnością i stanami zapalnymi jelit, przerostem prostaty i niewydolnością kory nadnerczy. Nie zaleca się podawania tabletek VENDAL retard o przedłużonym uwalnianiu przed operacjami chirurgicznymi.

Właściwości morfiny prowadzą do jej nadużywania, a w przypadku regularnego, niewłaściwego stosowania może dojść do uzależnienia. Odpowiednie podawanie pacjentom cierpiącym na przewlekłe bóle zmniejsza ryzyko uzależnienia fizycznego i psychicznego i nie jest zasadniczym problemem w leczeniu pacjentów cierpiących na silne bóle. Występuje tolerancja krzyżowa z innymi opioidami.

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

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

Należy podkreślić, że 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.

Długotrwałe stosowanie opioidowych środków przeciwbólowych może wiązać się z powstaniem fizycznego uzależnienia. Nagłe przerwanie podawania takiego leku lub podawanie antagonisty opioidów może wywołać zespół odstawienia.

Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki powlekane VENDAL retard o mocy 60 mg, 100 mg i 200 mg o zawierają barwniki azowe (E 110, E 124), mogące wywołać reakcje uczuleniowe, w tym astmę.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Morfina wzmacnia skutki działania leków neuroleptycznych, przeciwlękowych, uspokajających, znieczulających, nasennych, alkoholu, środków powodujących zwiotczenie mięśni i obniżających ciśnienie krwi.

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 hamuje metabolizm morfiny.

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów oksydazy monoaminowej (MAO) i narkotycznych środków przeciwbólowych może prowadzić do pobudzenia lub depresji ośrodkowego układu nerwowego z kryzysem nad- lub niedociśnieniowym.

Ryfampicyna przyspiesza znacząco metabolizm doustnie podanej morfiny, skutkiem tego może być konieczne zwiększenie dawki.

Klomipramina i amitryptylina wzmacniają działanie przeciwbólowe morfiny, co może częściowo wynikać ze zwiększonej dostępności biologicznej.

Łączenie z agonistami/antagonistami morfiny (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) jest przeciwwskazane, ze względu na zmniejszenie działania przeciwbólowego na skutek konkurencyjnego blokowania receptorów, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia. Występuje tolerancja krzyżowa z innymi opioidami.

4.6. Ciąża lub laktacja

Morfina nie wolno stosować w okresie ciąży, ponieważ wyniki badań na zwierzętach wskazują na uszkodzenia potomstwa. Nie zaleca się podawania morfiny w trakcie porodu ze względu na ryzyko depresji oddechowej noworodków.

Nie zaleca się podawania morfiny kobietom karmiącym piersią, gdyż przenika ona do mleka. U nowonarodzonych dzieci matek poddawanych długotrwałemu leczeniu można zaobserwować zespół odstawienia.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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. Należy tego oczekiwać zwłaszcza na początku terapii, przy każdej zmianie dawkowania, jak również w połączeniu z alkoholem, lekami neuroleptycznymi i przeciwlękowymi.

4.8. Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem morfiny:

[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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki].

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zwężenie źrenic, senność.

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, dezorientacja.

Rzadko: brak ostrości widzenia, podwójne widzenie, oczopląs, bezsenność.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, zaparcia.

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, bóle kolkowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: pocenie się, zaczerwienienie twarzy.

Rzadko: dreszcze, ogólne osłabienie (aż do omdlenia i niewydolności serca).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zmiany nastroju, omamy.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca.

Rzadko: obrzęk obwodowy (ustępujący po przerwaniu podawania).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: zahamowanie oddychania, skurcz oskrzeli.

Rzadko: ataki astmy u podatnych pacjentów.

U pacjentów objętych intensywną opieką medyczną obserwowano pojedyncze przypadki niekardiogennej obrzęku płuc.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, skurcz moczowodów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: skurcz dróg żółciowych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Morfina powoduje uwalnianie histaminy, co może być częściową przyczyną takich reakcji, jak pokrzywka i swędzenie.

Badania diagnostyczne:

Rzadko: spadki i wzrosty ciśnienia krwi i tętna.

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 zapać można zastosować odpowiedni środek przeczyszczający.

4.9. Przedawkowanie

Objawami zatrucia morfiną i przedawkowania są szpilcowate źrenice, zahamowanie oddychania i obniżone ciśnienie. W cięższych przypadkach występuje niewydolność krążenia i pogłębiająca się śpiączka. Oprócz tego obserwowano tachykardię, zawroty głowy, spadek temperatury ciała i zwiócenie mięśni szkieletowych. U dzieci obserwowano uogólnione drgawki.

Leczenie przedawkowania morfiny

Zasadniczą uwagę należy zwrócić na zapewnienie drożności dróg oddechowych i zastosować wspomagane lub kontrolowane oddychanie.

W przypadku masywnego przedawkowania zaleca się dożylnie 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

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

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.

Morfina przenika przez barierę łożyskową i do mleka matek.

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.

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 przy przechowywaniu

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. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1

A-8502 Lannach

Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA 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

Vendal retard, 10 mg – 29.12.2003 r./03.03.2008 r./11.12.2008 r.

Vendal retard, 30 mg – 29.12.2003 r./03.03.2008 r./11.12.2008 r.

Vendal retard, 60 mg – 29.12.2003 r./03.03.2008 r./11.12.2008 r.

Vendal retard, 100 mg – 29.12.2003 r./03.03.2008 r./11.12.2008 r.

Vendal retard, 200 mg – 29.12.2003 r./03.03.2008 r./11.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2010