

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vendal retard 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Vendal retard 60 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Vendal retard 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Vendal retard 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vendal retard 30 mg: 1 tableta obsahuje 30 mg trihydrátu morfin-hydrochloridu, což odpovídá 22,78 mg morfinu
Vendal retard 60 mg: 1 tableta obsahuje 60 mg trihydrátu morfin-hydrochloridu, což odpovídá 45,55 mg morfinu
Vendal retard 100 mg: 1 tableta obsahuje 100 mg trihydrátu morfin-hydrochloridu, což odpovídá 75,92 mg morfinu
Vendal retard 200 mg: 1 tableta obsahuje 200 mg trihydrátu morfin-hydrochloridu, což odpovídá 151,84 mg morfinu

Pomocné látky se známým účinkem:

Vendal retard 30 mg: 1 tableta obsahuje 24,74 mg monohydrátu laktózy.
Vendal retard 60 mg: 1 tableta obsahuje 49,48 mg monohydrátu laktózy a hlinitý lak oranžové žluti (E 110) (v pomocné látce lak žluti).
Vendal retard 100 mg: 1 tableta obsahuje 82,20 mg monohydrátu laktózy a hlinitý lak oranžové žluti (E 110).
Vendal retard 200 mg: 1 tableta obsahuje 164,40 mg monohydrátu laktózy, hlinitý lak Ponceau 4R (E 124) a hlinitý lak oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Vendal retard 30 mg: zelenomodré kulaté bikonvexní potahované tablety (průměr 7 mm).
Vendal retard 60 mg: žluté kulaté bikonvexní potahované tablety (průměr 9 mm).
Vendal retard 100 mg: žlutooranžové kulaté bikonvexní potahované tablety (průměr 18 mm).
Vendal retard 200 mg: červené kulaté bikonvexní potahované tablety (průměr 12 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dlouhodobá léčba silné a velmi silné bolesti (jako je např. nádorová bolest) rezistentní na jiná analgetika.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se zahajuje titrací pomocí přípravků s okamžitým uvolňováním morfinu, až je dosažena taková dávka morfinu, která je dostatečná ke kontrole bolesti. Poté se pacient převede na stejnou dávku přípravku Vendal retard. Náhlý vzestup bolesti se má léčit podáním morfinu s okamžitým uvolňováním.

Přípravek Vendal retard se užívá ve 12hodinových intervalech. Dávkování je závislé na intenzitě bolesti, věku pacienta a na předchozí anamnéze analgetické léčby.

Dávkování

Pediatrická populace

Přípravek Vendal retard se nedoporučuje podávat dětem do 12 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Použití morfinu je kontraindikováno u dětí do 1 roku.

Dospělí a dospívající od 12 let

Pacienti se závažnou bolestí obvykle začínají dávkou 10-30 mg morfinu po 12 hodinách, pacienti s nízkou tělesnou hmotností (hmotnost nižší než 70 kg) dostávají nižší počáteční dávku.

Protože v České republice není k dispozici žádný léčivý přípravek v lékové formě s prodlouženým uvolňováním obsahující morfin v síle 10 mg, je třeba léčbu zahajovat dávkou 30 mg.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Starším pacientům a pacientům s poruchou jaterních nebo renálních funkcí je potřeba věnovat zvýšenou pozornost a počáteční dávka by u nich měla být snížena.

Zvýšení intenzity bolesti vyžaduje zvýšení dávkování morfinu. Správná dávka pro jednotlivého pacienta je taková, která vede k dostatečné kontrole bolesti po celých 12 hodin a nemá žádné, nebo má snesitelné nežádoucí účinky.

Obecně 200mg tablety jsou určeny pro pacienty se specifickou nádorovou bolestí, kteří tolerují morfin a užívají denní dávky morfinu vyšší než 200 mg.

Pacienti užívající přípravek Vendal retard místo parenterálního morfinu mají být léčeni opatrně, podle individuální odlišné citlivosti, což znamená, že denní dávka nemá být nadhodnocena.

Způsob podání

Tablety s prodlouženým uvolňováním se polykají vcelku a zapíjí se tekutinou.

Přípravek Vendal retard se nesmí před podáváním dělit, drtit, kousat nebo rozpouštět. Rozpuštění, rozdrcení nebo dělení tablet naruší systém prodlouženého uvolňování a vede tak k rychlejšímu uvolnění morfinu, které může způsobit významné nežádoucí účinky a může dojít až k uvolnění letální dávky.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Vendal retard je třeba se s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud u pacienta již léčba přípravkem Vendal retard není nutná, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinčním příznakům. Pokud není k dispozici adekvátní kontrola bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Přípravek Vendal retard se nemá používat déle, než je nezbytné.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Respirační deprese
- Stagnace sekrece hlenu v dýchacích cestách
- Obstrukční plicní onemocnění
- Konvulzivní stavy nebo poranění hlavy
- Paralytický ileus
- Náhlá příhoda břišní nebo prodloužené vyprazdňování žaludku
- Akutní onemocnění jater

- Stavby agitovanosti u pacientů pod vlivem alkoholu nebo hypnotik
- Děti do 1 roku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hlavní riziko zvýšeného dávkování opioidů je respirační deprese.

Přípravek Vendal retard je potřeba podávat s opatrností u starších pacientů a pacientů:

- s poruchou respirační funkce
- s poruchou funkce jater a/nebo ledvin
- se srdečním selháním
- závislých na opioidech
- se zvýšeným nitrolebním tlakem
- s hypotenzí s hypovolemií
- s poruchou vědomí
- s onemocněním žlučových cest
- s biliární nebo ledvinnou kolikou
- s pankreatitidou
- s obstrukčním nebo zánětlivým onemocněním střev
- s hypertrofií prostaty
- s feochromocytomem
- s hypotyreózou

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Vendal retard, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované užívání přípravku Vendal retard může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Vendal retard může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Vendal retard a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a symptomech OUD. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje kontrolu současně podávaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se symptomy OUD je nutno zvážit poradu s adiktologem. Správné podávání u pacientů s chronickou bolestí významně snižuje riziko rozvoje fyzické a psychické závislosti.

Morfin má potenciál zneužití podobný jako v případě ostatních silných opioidních agonistů.

Příznaky lze minimalizovat úpravou dávky nebo lékové formy a postupným vysazením morfinu.

Jednotlivé příznaky viz bod 4.8.

Pokud jsou opioidy náhle vysazeny nebo jsou podány antagonisté opioidů, mohou se objevit abstinční příznaky.

Riziko plynoucí ze současného užívání sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky

Současné užívání přípravku Vendal retard a sedativ, jako jsou benzodiazepiny a jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Vendal retard současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Souběžné požívání **alkoholu** a přípravku Vendal retard může zvýšit nežádoucí účinky přípravku; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Potahované tablety se nesmí rozpouštět ani se nesmí podávat parenterálně. Parenterální podání složek tablety (zejména mastku) může vést k nekróze místní tkáně a tvorbě granulomu plic nebo k jiným závažným potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům jako např. respirační deprese.

Akutní hrudní syndrom u pacientů se srpkovitou anémií

Vzhledem k možné souvislosti mezi akutním hrudním syndromem a užíváním morfinu u pacientů se srpkovitou anémií léčených morfinem během vazookluzivní krize je nutné pečlivě sledovat příznaky akutního hrudního syndromu.

Adrenální insuficience

Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní adrenální insuficienci vyžadující sledování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky adrenální insuficience mohou zahrnovat např. nauzeu, zvracení, nedostatek chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.

Snížené hladiny pohlavních hormonů a zvýšená hladina prolaktinu

Dlouhodobé užívání opioidních analgetik může být spojeno se sníženými hladinami pohlavních hormonů a zvýšenou hladinou prolaktinu. Příznaky zahrnují snížené libido, impotenci nebo amenoreu.

Hyperalgezie, která neodpovídá na další zvýšení dávky morfinu, se může objevit zejména u vysokých dávek. Může být zapotřebí snížit dávku morfinu nebo změnit opioid.

Rifampicin může snížit plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je třeba monitorovat analgetický účinek morfinu a upravit dávky morfinu.

Riziko plynoucí ze současného užívání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)

Je známo, že inhibitory monoaminoxidázy interagují s určitými opioidními analgetiky (zejména pethidinem), což způsobuje excitaci nebo depresi CNS s hyper- nebo hypotenzní krizí (viz bod 4.5).

Perorální antiagregační léčba inhibitorem P2Y12

Během prvního dne souběžné léčby inhibitorem P2Y12 a morfinem byla pozorována snížená účinnost léčby inhibitorem P2Y12 (viz bod 4.5).

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

V souvislosti s léčbou morfinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), která může být život ohrožující či fatální. Většina kožních nežádoucích účinků se vyskytla během prvních 10 dnů léčby. Pacienti mají být informováni o symptomech AGEP a musí být poučeni, aby v případě, že se u nich tyto příznaky objeví, vyhledali lékařskou pomoc. Jestliže se objeví symptomy naznačující tyto kožní nežádoucí účinky, je nutné morfin vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Poruchy jater a žlučových cest

Morfin může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko vzniku symptomů žlučových cest a pankreatitidy.

Nedoporučené použití

Vzhledem k mutagenním vlastnostem by muži a ženy ve fertilním věku měli dostávat morfin, pouze pokud je zajištěno použití účinných antikoncepčních opatření (viz body 4.6 a 5.3).

Přípravek Vendal retard se nedoporučuje užívat během těhotenství nebo porodu a rovněž před operací nebo během prvních 24 hodin po operaci.

Celkem 24 hodin před chordotomií nebo jinou operací, která má zajistit úlevu od bolesti, má být pacient převeden na lépe kontrolovatelné analgetikum s okamžitým uvolňováním. V případě další léčby morfinem s prodlouženým uvolňováním je třeba po operaci upravit dávku.

Pokud se během léčby přípravkem Vendal retard objeví paralytický ileus nebo jen podezření na něj, je nutné léčbu okamžitě přerušit.

Titrace dávky

Snížení dávky může být vhodné u starších pacientů, u pacientů s hypotyreózou a u pacientů se signifikantní poruchou jaterních nebo renálních funkcí.

Pacienti, u nichž již jednou byla dosažena titrací účinná dávka u jednoho z opioidů, nemají přecházet na jiné morfinové přípravky nebo opioidní analgetika s pomalým, prodlouženým nebo kontrolovaným uvolňováním bez opakovaného titrování dávky a klinického zhodnocení.

V opačném případě není zajištěn kontinuální analgetický účinek.

Dopingové testy

Přípravek Vendal retard může vést k pozitivním výsledkům při dopingových kontrolách.

Pomocné látky:

Tento přípravek obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Vendal retard 60 mg a 100 mg obsahuje barvivo hlinitý lak oranžové žluti (E 110), které může způsobit alergické reakce.

Přípravek Vendal retard 200 mg obsahuje barviva hlinitý lak oranžové žluti (E 110) a hlinitý lak Ponceau 4R (E 124), které mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučené kombinace

Alkohol může zesilovat farmakodynamické účinky přípravku Vendal retard; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Léčivé přípravky s **anticholinergními účinky** (např. psychotropní léčiva, antihistaminika, antiemetika, antiparkinsonika) mohou podpořit anticholinergní nežádoucí účinky opioidů (např. zácpa, sucho v ústech nebo problémy s močením).

Kombinace, které vyžadují zvláštní opatření

Morfin je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají jiné přípravky tlumící centrální nervový systém, včetně:

- sedativ a hypnotik, jako jsou benzodiazepiny a jim podobné léčivé přípravky,
- neuroleptik (fenothiaziny, např. perfenazin) nebo jiných trankvilizérů,
- celkových anestetik (např. barbituráty),
- antidepresiv, (např. imipramin, amitriptylin, paroxetin, fluoxetin, citalopram),
- gabapentinu nebo pregabalínu,
- myorelaxancií,
- antiemetik,
- antihistaminik,
- jiných opioidů,

- antihypertenziv,
- alkoholu (současnému užití je třeba se vyvarovat).

Jsou-li tyto léčivé přípravky užívány v kombinaci s obvyklými dávkami morfinu, mohou se objevit interaktivní účinky vedoucí k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci nebo kómatu. Je třeba omezit dávku a délku souběžného podávání (viz bod 4.4).

U pacientů s akutním koronárním syndromem léčených morfinem byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorální antiagregační léčby inhibitory P2Y₁₂. Tato interakce může souviset se sníženou gastrointestinální motilitou a může se vztahovat i na jiné opioidy. Klinický význam není znám, ale data naznačují potenciál snížené účinnosti inhibitoru P2Y₁₂ u pacientů, kterým je současně podáván morfin a inhibitor P2Y₁₂ (viz bod 4.4). U pacientů s akutním koronárním syndromem, u nichž nelze morfin vysadit a rychlá inhibice P2Y₁₂ je považována za klíčovou, lze zvážit použití parenterálního inhibitoru P2Y₁₂.

Smíšení opioidní **agonisté/antagonisté** (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se nemají podávat pacientům, kteří užívají plné agonisty, protože kompetitivní blokáda receptorů vede ke snížení analgetického účinku a k riziku vzniku abstinčního syndromu.

Inhibitory monoaminooxidázy interagují s opioidními analgetiky, což způsobuje excitaci nebo depresi CNS s hyper- nebo hypotenzní krizí. U pacientů, kteří současně užívali pethidin a inhibitory monoaminooxidázy, byl hlášen serotoninový syndrom, a proto jej nelze vyloučit ani při současném podávání morfinu a inhibitorů monoaminooxidázy. Současnému podávání s inhibitory monoaminooxidázy nebo podání do 2 týdnů od jejich vysazení je třeba se vyvarovat. Pokud je současné podávání považováno za nezbytné, má být tato kombinace podávána se zvláštní opatrností.

Cimetidin inhibuje metabolismus morfinu.

Rifampicin může snižovat plasmatickou hladinu morfinu.

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o současném podávání ritonaviru a morfinu. Nicméně ritonavir indukuje jaterní enzymy, které jsou zodpovědné za glukuronidaci morfinu a může tak snižovat plasmatickou hladinu morfinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u člověka umožňující vyhodnocení teratogenních rizik nejsou dostatečné. Byly zaznamenány zprávy o možné souvislosti se zvýšeným výskytem kýl. Morfin prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech prokázaly škodlivý potenciál u potomstva během celé doby březosti (viz bod 5.3). Morfin může být během těhotenství užíván, pouze pokud přínos pro matku jasně převáží riziko pro dítě; před tím mají být zváženy další terapeutické možnosti. Z důvodu mutagenních vlastností se doporučuje, aby muži a ženy ve fertilním věku užívali morfin pouze tehdy, pokud používají účinnou antikoncepci.

Podávání morfinu se nedoporučuje během porodu vzhledem k riziku neonatálního respiračního útlumu. Novorozence, jejichž matky užívaly opioidní analgetika během těhotenství, je třeba sledovat s ohledem na příznaky novorozeneckého syndromu z vysazení léku (abstinčního syndromu). Léčba může zahrnovat podávání opioidu a podpůrnou péči.

Kojení

Podávání u kojících matek není doporučeno, protože morfin se vylučuje do mateřského mléka. Příznaky z vysazení je možné pozorovat u novorozenců matek, které podstupují dlouhodobou léčbu.

Fertilita

Ze studií na zvířatech vyplynulo, že morfin může snížit fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Morfin má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobit změny pozornosti, ovlivnit soustředění a schopnost reagovat tak, že je narušena nebo ztracena schopnost aktivně se účastnit dopravy nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle jejich závažnosti a frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nauzea, zvracení, zácpa a ospalost.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivita

Není známo: anafylaktická/anafylaktoidní reakce

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH, hlavní symptom: hyponatremie)

Psychiatrické poruchy

Časté: zmatenost, poruchy spánku

Méně časté: agitovanost, euforie, výkyvy nálady, halucinace

Vzácné: nespavost

Není známo: kognitivní poruchy, závislost, dysforie

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, bolest hlavy, ospalost, somnolence, myoklonus

Méně časté: konvulze, parestezie, synkopa, zvýšení svalového tonu.

Velmi vzácné: tremor

Není známo: alodynzie, hyperalgezie (viz bod 4.4), hyperhidróza.

Porucha oka

Méně časté: poruchy vidění, rozmazané vidění, diplopie, nystagmus

Není známo: mióza

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace, zvýšená nebo snížená srdeční frekvence, celková slabost včetně mdloby a srdečního selhání

Cévní poruchy

Méně časté: zarudnutí v obličeji, zvýšení nebo snížení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: plicní edém, bronchospasmus, respirační deprese

Vzácné: záchvaty astmatu u predisponovaných pacientů

Není známo: potlačení kašle, syndrom centrální spánkové apnoe

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zácpa

Časté: bolest břicha, anorexie, sucho v ústech, zvracení
Méně časté: ileus, dysgeusie, dyspepsie
Vzácné: zvýšení hladiny pankreatických enzymů, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšení hladiny jaterních enzymů, spazmy žlučových cest
Není známo: spasmus Oddiho svěrače

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: pocení, exantém
Méně časté: kopřivka
Není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence moči, spazmy močových cest
Vzácné: ledvinová kolika

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: amenorea, snížené libido, erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie, únava, malátnost, pruritus
Méně časté: periferní edém (reverzibilní po ukončení léčby),
Velmi vzácné: zimnice
Není známo: rozvoj tolerance, syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom), syndrom z vysazení léku u novorozence.

Závislost na přípravku a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom).

Opakované používání přípravku Vendal retard může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).
Náhlé přerušení podávání opioidu nebo podávání antagonistů opioidů může vyvolat abstinenční syndrom, který se někdy může rovněž vyskytnout mezi dávkami. Léčba viz bod 4.4.

Mezi fyziologické abstinenční příznaky patří: bolest těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, břišní kolika, nauzea, příznaky podobné chřipce, tachykardie a mydriáza. Mezi psychické příznaky patří dysforická nálada, úzkost a podrážděnost. V případě závislosti na léčích se často jedná o „bažení po léku“.

Pokud se při léčbě přípravkem Vendal retard objeví nauzea a zvracení, mohou být tablety kombinovány s antiemetikem. Zácpa může být léčena vhodným laxativy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Známkou morfinové toxicity a předávkování jsou ospalost, somnolence až stupor a kóma, špendlíkové zorničky, respirační deprese a hypotenze. V důsledku respiračního selhání může dojít k úmrtí. V závažnějších případech se může objevit oběhové selhání a prohlubující se kóma s fatálním koncem.

Dále pak aspirační pneumonie, tachykardie, vertigo, pokles tělesné teploty, relaxace kosterních svalů; u dětí byly pozorovány generalizované konvulze. V souvislosti s předávkováním opioidy byla hlášena rhabdomyolýza a renální selhání.

Léčba předávkování

Primární pozornost musí být věnována zajištění dýchacích cest pacienta a zahájení asistované, nebo kontrolované ventilace.

V případech masivního předávkování se doporučuje podat naloxon buď intravenózně, nebo po naředění ve formě infuze. Infuze se podává v dávce odpovídající předchozím bolusovým dávkám a má být upravena v závislosti na reakci pacienta. Protože ale délka účinku naloxonu je relativně krátká, pacient musí být bedlivě monitorován do doby, než se znovu ustálí spontánní ventilace. Morfin z tablet s prodlouženým uvolňováním přípravku Vendal retard se dále uvolňuje a udržuje svoji hladinu 12 hodin po podání a podle toho musí být vedena léčba předávkování morfinem.

Naloxon se nemá podávat, pokud v důsledku předávkování morfinem není přítomno významné respirační selhání nebo oběhový kolaps. Naloxon se má podávat opatrně osobám, u kterých je známa nebo předpokládána fyzická závislost na morfinu. V takových případech náhlé nebo kompletní přerušení účinku opioidů může vést k akutnímu abstinenci syndromu.

Aby se odstranil nevstřebaný přípravek, může být až do 4 hodin po podání přípravku s prodlouženým uvolňováním proveden výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika, přírodní opiové alkaloidy
ATC kód: N02AA01

Morfin účinkuje jako agonista na opioidních receptorech v CNS a to zvláště na μ a v menším rozsahu pak na κ receptorech. Má se za to, že μ receptory jsou zodpovědné za supraspinální analgezii, respirační depresi a euforii a κ receptory za spinální analgezii, miózu a sedaci. Morfin má také přímý účinek na nervový plexus střevní stěny způsobující zácpu.

U starších pacientů analgetický efekt morfinu vzrůstá.

Dalšími účinky morfinu na CNS jsou nauzea, zvracení a uvolnění antidiuretického hormonu.

Respirační deprese způsobená morfinem u pacientů se sníženou ventilační kapacitou způsobenou plicním onemocněním nebo účinkem dalších léků může vést k respirační insuficienci.

Účinky morfinu mohou být zvýšené u pacientů s encefalitidou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Perorální morfin je dobře absorbován a prochází rozsáhlým a variabilním metabolismem prvního průchodu (*first-pass efekt*) v játrech.

Biologická dostupnost morfinu je 30%, s rozmezím od 10 % do 50 %. Biologická dostupnost může vzrůstat u pacientů s rakovinou jater. Morfin má lineární farmakokinetiku.

Přípravek Vendal retard jsou tablety s prodlouženým uvolňováním, které prodlužují dávkovací interval až na 12 hodin. Naproti tomu přípravky s konvenčním uvolňováním mají dávkovací interval 4-6 hodin.

V souvislosti s jídlem vzrůstá t_{max} přípravku Vendal retard z 2,4 (nalačno) na 3,4 hodiny.

Morfin prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Biotransformace

Velké množství léčivé látky se metabolizuje na glukuronidy, které podstupují enterohepatální recirkulaci.

Eliminace

Vylučování morfinu, z něhož 90 % je vylučováno ve formě metabolitů (morfin-3-glukuronid a morfin-6-glukuronid), je z větší části renální cestou, pouze malé množství se vylučuje žlučí. Morfin-6-glukuronid je více aktivní než původní látka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Existují jasné pozitivní nálezy mutagenity, které ukazují, že morfin má klastogenní účinek, který se projevuje také u zárodečných buněk. Proto je morfin považován za mutagenní látku; takový účinek musí být také očekáván u člověka. Morfin se má užívat spolu s bezpečnou antikoncepcí.

Dlouhodobé studie karcenogenního potenciálu morfinu na zvířatech nebyly provedeny. Několik studií prokázalo, že morfin může urychlovat nádorový růst.

Ve studiích na zvířatech morfin vykazoval teratogenní potenciál a neurobehaviorální deficit u vyvíjejícího se organismu, zatímco údaje u člověka neprokázaly přítomnost malformací nebo fetotoxického účinku morfinu.

U samců potkanů byla hlášena snížená fertilita a poškození chromozomů v gametách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

30 mg:

jádro: monohydrát laktózy, polyakrylová disperze 30 %, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-methakrylátu 1:1, amonio-methakrylátový kopolymer typ B (v prášku), hypromelóza 2910/4000, magnesium-stearát

potahová vrstva: makrogol 6000, mastek, oxid titaničitý (E 171), hypromelóza 2910/5, polyakrylátová disperze 30%, hlinitý lak indigokarmínu (E 132), lak světlé zeleně E 104/132

60 mg:

jádro: monohydrát laktózy, polyakrylová disperze 30 %, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-methakrylátu 1:1, amonio-methakrylátový kopolymer typ B (v prášku), hypromelóza 2910/4000, magnesium-stearát

potahová vrstva: makrogol 6000, mastek, oxid titaničitý (E 171), hypromelóza 2910/5, polyakrylátová disperze 30%, lak žlti E 104/110

100 mg:

jádro: monohydrát laktózy, polyakrylová disperze 30 %, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-methakrylátu 1:1, amonio-methakrylátový kopolymer typ B (v prášku), hypromelóza 2910/4000, magnesium-stearát

potahová vrstva: makrogol 6000, mastek, oxid titaničitý (E 171), hypromelóza 2910/5, polyakrylátová disperze 30%, lak žlti E 104/110, hlinitý lak oranžové žlti (E 110)

200 mg:

jádro: monohydrát laktózy, polyakrylová disperze 30 %, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-methakrylátu 1:1, amonio-methakrylátový kopolymer typ B (v prášku), hypromelóza 2910/4000, magnesium-stearát

potahová vrstva: makrogol 6000, mastek, hypromelóza 2910/5, polyakrylátová disperze 30%, hlinitý lak Ponceau 4R (E 124), hlinitý lak oranžové žlti (E 110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10 a 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 mg: 65/1283/97-C

60 mg: 65/1284/97-C

100 mg: 65/1285/97-C

200 mg: 65/1286/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2023