

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vendal retard 10 mg ilgstošās darbības tabletes
 Vendal retard 30 mg ilgstošās darbības tabletes
 Vendal retard 60 mg ilgstošās darbības tabletes
 Vendal retard 100 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

10 mg: katra tablete satur 10 mg morfīna hidrohlorīda (trihidrāta veidā) (*Morphini hydrochloridum*), kas atbilst 7,6 mg morfīna.

30 mg: katra tablete satur 30 mg morfīna hidrohlorīda (trihidrāta veidā) (*Morphini hydrochloridum*), kas atbilst 22,79 mg morfīna. 60 mg: 1 tablete satur 60 mg morfīna hidrohlorīda (trihidrāta veidā) (*Morphini hydrochloridum*), kas atbilst 45,6 mg morfīna.

100 mg: katra tablete satur 100 mg morfīna hidrohlorīda (trihidrāta veidā) (*Morphini hydrochloridum*), kas atbilst 75,95 mg morfīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

10 mg: laktoze (monohidrāta veidā)	7.60 mg tabletē.
------------------------------------	------------------

30 mg: laktoze (monohidrāta veidā)	27.74 mg tabletē.
------------------------------------	-------------------

60 mg: laktoze (monohidrāta veidā)	49.48 mg tabletē.
------------------------------------	-------------------

Krāsviela saulrieta dzeltenais FCF (E110)	0.00128 mg tabletē.
---	---------------------

100 mg: laktoze (monohidrāta veidā)	82.20 mg tabletē.
-------------------------------------	-------------------

Krāsviela saulrieta dzeltenais FCF (E110)	0.0332 mg tabletē.
---	--------------------

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

10 mg: baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes.

30 mg: zili zaļas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes.

60 mg: dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes.

100 mg: dzelteni oranžas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Stipru un ļoti stipru sāpju (piemēram, ļaundabīgu audzēju izraisītu sāpju) ilgstošai atvieglošanai, kad citi analgētiskie līdzekļi vairs nav efektīvi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Vendal retard tabletes lieto, ievērojot 12 stundu intervālu. Deva atkarīga no sāpju intensitātes, pacienta vecuma un analgētisko līdzekļu nepieciešamības anamnēzē.

Ārstēšanu uzsāk, lietojot zāļu formu ar ātru morfīna atbrīvošanos (tabletes vai mikstūru), un nosakot nepieciešamo morfīna devu, kas nodrošina adekvātu sāpju kontroli. Pēc tam pacientam ordinēto dienas devu nomaina ar Vendal retard tabletēm. Sāpēm, kas rodas perforācijas gadījumā, ordinē morfīna ātras atbrīvošanās zāļu formas.

Devas

Pieaugušiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma:

Stipru sāpju gadījumā terapija pacientam jāuzsāk ar 10 – 30 mg morfīna hidrohlorīda, ievērojot 12 stundu intervālu; pacientiem ar mazāku ķermeņa masu (zem 70 kg) nepieciešama mazāka sākuma deva.

Pieaugot sāpju intensitātei, morfīna devu nepieciešams palielināt. Individuāli katram pacientam pareizā deva ir tā, kas pietiekama sāpju remdēšanai 12 stundu laikā, nerodoties blakusparādībām vai tās būtu pieļaujamas.

Pacientiem, kas parenterāli lietojamā morfīna vietā saņem Vendal retard tabletes, terapija jāveic piesardzīgi sakarā ar individuāli atšķirīgu jutību; tas nozīmē, ka nevajadzētu pārsniegt nepieciešamo dienas devu.

Gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem

Jāievēro piesardzība un jāsamazina deva.

Pediatriskā populācija

Bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, nav pietiekami dokumentēta Vendal retard tablešu lietošanas pieredze.

Lietošanas veids

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu.

Vendal retard tabletes pirms lietošanas nedrīkst sadalīt vai izšķīdināt.

Vendal retard tabletes šķīdināšana vai sadalīšana bojā tabletes “ilgstošas atbrīvošanās” sistēmu, tā rezultātā morfīns atbrīvojas ātri, kas var izraisīt būtisku blakusparādību attīstību, tai skaitā letālu morfīna devu.

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vendal retard kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, kas ietver ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķus, kā arī par ārstēšanas pabeigšanas plānu saskaņā ar sāpju pārvaldības vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu ārstēšanas pārtraukšanu un, nepieciešamības gadījumā, pielāgotu devas. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar Vendal retard, varētu būt ieteicams devu pakāpeniski samazināt, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus. Ja nav adekvātas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapijas ilgums

Vendal retard nedrīkst lietot ilgāk nekā nepieciešams.

4.3. Kontrindikācijas

- Zināma atkarība no medikamentiem (jāievēro piesardzība).
- Paaugstināta jutība pret morfīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Bērniem līdz 12 gadu vecumam.
- Elpošanas centra nomākums.
- Krēpu izvadīšanas traucējumi.
- Obstruktīvas elpceļu slimības.
- Cerebrālu krampju lēkmes.
- Galvas traumas.
- Paralītisks ileuss, “akūta vēdera” sindroms, aizkavēta barības evakuācija no kuņģa.
- Akūtas aknu slimības, pankreatīts.
- Monoamīnoksidāzes inhibitoru lietošana un 2 nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas.
- Uzbudinājuma stāvokļi pacientiem alkohola vai miega līdzekļu lietošanas ietekmē.
- Feohromocitoma.
- Prostatas hipertrofija (urīnpūšļa ruptūras risks urīna retences dēļ).
- Intoksikācija.
- Pēcoperācijas periods pēc žultspūšļa operācijas.
- Grūtniecības periods.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar elpošanas funkciju traucējumiem, aknu un nieru darbības traucējumiem, sirds mazspēju, kuriem ir atkarība no opiātiem un pacientiem ar paaugstinātu intrakraniālo spiedienu, hipotensiju ar hipovolēmiju, apziņas traucējumiem, žultsceļu slimībām, žultsceļu un urīnizvadceļu kolikām, pankreatītu, obstruktīvām un iekaisīga rakstura zarnu slimībām un prostatas hipertrofiju, feohromocitomu (virsnieru dziedzeru audzējs).

Opioīdu lietošanas traucējumi (ļauņprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, Vendal retard, var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.

Atkārtota Vendal retard lietošana var izraisīt opioīdu lietošanas traucējumus (*opioid use disorder*, OUD). Lielāka deva un ilgāka opioīdu terapija var palielināt OUD attīstības risku. Vendal retard ļauņprātīga lietošana vai tīša nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks ir palielināts pacientiem ar vielu lietošanas traucējumiem

(tostarp alkohola lietošanas traucējumiem) personīgā vai ģimenes (vecāki vai brāļi/māsas) anamnēzē, pašreizējiem tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem) anamnēzē.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vendal retard, kā arī ārstēšanas laikā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients ir jāinformē arī par OUD riskiem un pazīmēm. Ja rodas šādas pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar savu ārstu.

Pacienti ir jāuzrauga, vai viņiem nerodas no zālēm atkarīgas personas uzvedības pazīmes (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums pēc atkārtotas zāļu izrakstīšanas). Tas ietver opioīdu un psihoaktīvu zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) vienlaicīgas lietošanas pārskatīšanu.

Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultācija ar atkarības ārstēšanas speciālistu.

Morfīna iedarbība rada pierašanas veidošanos un devas palielināšanu; regulāras, neatbilstošas lietošanas rezultātā var veidoties atkarība. Tā atbilstoša ordinēšana pacientiem ar hroniskām sāpēm būtiski samazina fiziskas un psihiskas atkarības risku. Pastāv arī krustotā tolerance pret citiem opioīdiem.

Vienlaicīgas nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu lietošanas izraisītais risks

Vienlaicīga Vendal retard un nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu vienlaicīga lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ nomierinošo zāļu vienlaicīga nozīmēšana ir pieļaujama pacientiem, kuriem nav alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums nozīmēt Vendal retard vienlaicīgi ar nomierinošām zālēm, jālieto zemākā efektīvā deva, un ārstēšanas laikam ir jābūt pēc iespējas īsākam.

Pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Līdz ar to ir ļoti ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus, lai viņi zinātu šos simptomus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga alkohola un Vendal retard lietošana var pastiprināt Vendal retard nevēlamās blakusparādības; jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.

Akūts krūškurvja sindroms (ACS – acute chest syndrome) pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību (SCD – sickle cell disease)

Ņemot vērā iespējamo saistību starp ACS un morfīna lietošanu SCD pacientiem, kuri ārstēti ar morfīnu vazookluzīvas krīzes laikā, jānodrošina ACS simptomu kontrole.

Virsnieru mazspēja

Opioidu analgētiķi var izraisīt pārejošu virsnieru mazspēju, kuras gadījumā ir nepieciešama kontrole un glikokortikoidu aizstājterapija. Virsnieru mazspējas simptomi var ietvert, piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, ēstgribas zudumu, nogurumu, nespēku, reiboni vai zemu asinsspiedienu.

Pazemināts dzimumhormonu līmenis un paaugstināts prolaktīna līmenis

Ilgstoša opioidu analgētiķu lietošana var būt saistīta ar dzimumhormonu līmeņa pazemināšanos un prolaktīna līmeņa paaugstināšanos. Simptomi ietver samazinātu dzimumtieksmi, impotenci vai amenoreju.

Īpaši lielu devu gadījumā var rasties hiperalgēzija, kas nereaģē uz turpmāku morfīna devu palielināšanu. Var būt nepieciešama morfīna devu samazināšana vai cita opioīda nozīmēšana.

Perorāla P2Y12 inhibitora antiagregantu terapija

Vienlaicīgas P2Y12 inhibitora un morfīna lietošanas pirmajā dienā ir novērota samazināta P2Y12 inhibitora terapijas efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioidi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tostarp centrālu miega apnoju (*central sleep apnoea*, CSA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioidu lietošana palielina CSA risku no devas atkarīgā veidā. Pacientiem, kuriem ir CSA, jāapsver opioīdu kopējās devas samazināšana.

Smagas ādas blakusparādības (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

Saistībā ar morfīna terapiju ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Lielākā daļa no šīm reakcijām radās pirmajās

10 ārstēšanas dienās. Pacienti ir jāinformē par AGEF pazīmēm un simptomiem un jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas šādi simptomi.

Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām ādas reakcijām, morfīna lietošana ir jāpārtrauc un ir jāapsver alternatīva terapija.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Morfīns var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot intrabiliāro spiedienu un palielinot žults trakta simptomu un pankreatīta risku.

Lietošanu nerekomendē

Mutagēno īpašību dēļ proaktīvā vai reproduktīvā vecuma vīriešiem un sievietēm morfīns lietošana pieļaujama tikai tad, ja tiek nodrošināta efektīva kontracepcijas līdzekļu lietošana (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Vendal retard ilgstošās darbības tabletes nav ieteicamas grūtniecības vai dzemdību laikā, kā arī pirms operācijas vai pirmās 24 stundas pēc tās.

24 stundas pirms hordotomijas vai citas sāpju mazināšanas operācijas pacientam jānozīmē tūlītējas iedarbības, kontrolējamāku pretsāpju līdzekli. Ja pēc procedūras turpina ārstēt ar ilgstošas darbības morfīnu, deva jāpielāgo.

Ja zāļu lietošanas laikā ir aizdomas par paralītiskais ileuss vai rodas paralītiskais ileuss, Vendal retard lietošana jāpārtrauc nekavējoties.

Morfīna koncentrāciju plazmā var samazināt ar rifampicīnu. Rifampicīna terapijas laikā un pēc tās ir jākontrolē morfīja pretsāpju iedarbība un jāpielāgo morfīna devas.

Devas titrēšana

Gados vecākiem pacientiem, kā arī hipotireozes gadījumā un pacientiem ar būtiski pavājinātām nieru un aknu funkcijām ieteicama devas samazināšana.

Jāuzsver, ka pacientiem, kam piemēklēta noteikta opioīdā līdzekļa efektīvā deva, nevajadzētu nomainīt šo terapiju ar citu lēnas, ilgstošas vai kontrolētas atbrīvošanās darbības morfīnu, vai citu narkotisko analgētisko līdzekli bez atkārtotas devas piemēklēšanas fāzes un klīniskās izvērtēšanas. Pretējā gadījumā nevar nodrošināt ilgstošu analgētisko efektu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Vendal retard 60 mg un 100 mg satur krāsvielu saulrieta dzelteno (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas, tai skaitā astmu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kombinācija ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Alkohols var pastiprināt Vendal retard farmakodinamisko iedarbību, no vienlaicīga lietošanas jāizvairās.

Citi centrālās nervu sistēmas depresanti

Morfīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri vienlaikus saņem citus centrālās nervu sistēmas depresantus

- vispārējās anestēzijas līdzekļus,
- fenotiazīnus vai citus trankvilizatorus,
- hipnotiskos un sedatīvos līdzekļus, kā benzodiazepīni vai saistītās zāles,

- neiroleptiskos līdzekļus,
- antidepresantus,
- muskuļu relaksantus,
- antihipertensīvos līdzekļus,
- līdzekļus pret vemšanu un sliktu dūšu,
- antihistamīnus,
- citus opioīdus,
- gabapentīnu vai pregabalīnu,
- alkoholu.

Ja lieto šīs zāles kombinācijā ar parastajām morfīna devām, var rasties interaktīva iedarbība, kas izraisa elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu sedāciju vai komu. Vienlaicīgas lietošanas dēļ un ilgumam ir jābūt ierobežotam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka ļaunprātīga Vendal retard un alkohola pārmērīga lietošana, kā arī nekontrolēta kombinācija ar citiem centralizēti nomācošiem medikamentiem lietošana var izraisīt elpošanas nomākumu ar iespējamu letālu iznākumu.

Vendal retard iedarbību ietekmē:

- vienlaicīga lietošana ar antacīdiem var izraisīt ātrāku morfīna atbrīvošanos, nekā paredzēts; tādēļ šos līdzekļus vajadzētu lietot, ievērojot vismaz divu stundu intervālu;
- cimetidīns inhibē morfīna metabolismu;
- ir zināms, ka monoamīnoksidāzes inhibitoru un opioīdu analgētiku starpā notiek savstarpējā mijiedarbība, izraisot CNS uzbudinājumu vai nomākumu ar hiper- vai hipotensīvu krīzi, kombinācija ar morfiju ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- rifampicīns pastiprināti inducē perorāli ievadīta morfīna metabolismu, un tādēļ var būt nepieciešamas lielākas devas;
- klomipramīns un amitriptilīns pastiprina morfīna analgētisko darbību, kas daļēji var būt saistīta ar paaugstinātu biopieejamību;
- antiholīnērgiskie līdzekļi var pastiprināt opioīdu blakusparādības, piemēram, aizcietējumus, sausu muti vai urinēšanas problēmas.

Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuri ārstēti ar morfīnu, ir novērota perorālo P2Y₁₂ inhibitoru antiagregantu terapijas iedarbības aizkavēšanās un intensitātes samazināšanās. Šī mijiedarbība var būt saistīta ar kuņģa-zarnu trakta motilitātes samazināšanos, un to var izraisīt arī citi opioīdi. Klīniskā nozīme nav zināma, tomēr dati liecina, ka pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto morfīnu un P2Y₁₂ inhibitoru, var samazināties P2Y₁₂ inhibitoru efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuri nevar pārtraukt morfīna lietošanu un kuriem ātra P2Y₁₂ inhibīcija ir kritiski svarīga, var apsvērt P2Y₁₂ inhibitoru parenterālu ievadīšanu.

Morfīna kombinācija ar tā agonistiem/antagonistiem (buprenorfīnu, nalbufīnu, pentazocīnu) neiesaka sakarā ar analgētiskā efekta pavājināšanos konkurentas receptoru blokādes rezultātā; tas saistīts ar abstinences sindroma rašanās risku.

Iespējama mijiedarbība ar β-blokatoriem un metoklopramīdu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Morfīns kontrindicēts grūtniecības periodā, jo eksperimentos ar dzīvniekiem novērota pēcnācēju patoloģija; morfinu arī nerekomendē dzemdību laikā sakarā ar elpošanas centra nomākuma risku jaundzimušajam. Jaundzimušie, kuru mātes grūtniecības laikā tika ārstētas ar opioīdu analgētiķiem, ir jāuzrauga, jo viņiem var parādīties neonatālā atcelšanas (abstinences) sindroma pazīmes. Ārstēšana var ietvert opioīdu un simptomātisku terapiju.

Barošana ar krūti

Morfīna ordinēšana mātei, kas baro bērnu ar krūti, netiek rekomendēta, jo tas izdalās mātes pienā. Jaundzimušajiem, kuru mātes morfinu terapiju saņēma ilgstoši, novēroja abstinences pazīmes.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka morfīns var samazināt fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu "Preklīniskie dati par drošumu").

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Morfīns var ietekmēt uzmanību un reakcijas spēju tādā mērā, ka daļēji vai pilnībā var būt pavājināta spēja aktīvi piedalīties ceļu satiksmē vai strādāt ar mehānismiem. Pārsvarā tas sagaidāms, uzsākot ārstēšanu, kā arī jebkurā devas korekcijas gadījumā un, vienlaicīgi lietojot ar alkoholu vai trankvilizatoriem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas.

Nav zināms: anafilaktiskas/ anafilaktoīdas reakcijas.

Endokrīnās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: nepietiekamas ADH sekrēcijas sindroms (SIADH; galvenais simptoms: hiponatriēmija).

Psihiskie traucējumi

Bieži: apjukums, miegainība.

Retāk: nemiers, eiforija, garastāvokļa izmaiņas, halucinācijas.

Reti: bezmiegs.

Nav zināms: atkarība.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, galvassāpes, miegainība, miega traucējumi, muskuļu raustīšanās.

Retāk: krampji, parestēzija, sinkope. Pārdozēšanas gadījumā iespējams elpošanas nomākums.

Ļoti reti: trīce.

Nav zināms: alodīnija, hiperalgēzija (skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperhidroze.

Acu bojājumi

Retāk: redzes traucējumi, neskaidra redze, nistagms, diplopija.

Nav zināms: mioze.

Ausu un labirinta bojājumi

Reti: vertigo.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: sirdsklauves, sirds ritma paātrināšanās vai palēnināšanās.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: asinsspiediena pazemināšanās vai paaugstināšanās.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: plaušu tūska, elpošanas centra nomākums, bronhospazmas.

Reti: astmas lēkmes predisponētiem pacientiem.

Nav zināms: centrālas miega apnojas sindroms.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, aizcietējumi.

Bieži: sāpes vēderā, anoreksija, sausa mute, vemšana.

Retāk: ileuss, disgeizija, dispepsija, kolikas

Reti: paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu daudzums, pankreatīts.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstināts aknu enzīmu daudzums, žultsceļu spazmas.

Nav zināms: Odi sfinktera spazma.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: sejas piesārtums.

Retāk: nātrene, nieze.

Ļoti reti: eksantēma.

Nav zināms: akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: urīna retence, urīnceļu spazmas.

Reti: nieru kolikas.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināms: amenoreja, samazināts libido, erekcijas disfunkcija.

Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā

Bieži: astēnija, nogurums, slikta pašsajūta.

Retāk: perifēriska tūska (atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas), vispārēja astēnija līdz sinkopei, saššanas sajūta.

Ļoti reti: drebuļi.

Nav zināms: pierašana, zāļu atcelšanas (abstinences) sindroms, jaundzimušo abstinences sindroms.

Zāļu atkarība un atcelšanas (abstinences) sindroms

Atkārtota Vendal retard lietošana var izraisīt zāļu atkarību pat terapeitiskās devās. Zāļu atkarības risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Abstinences sindroms var rasties, ja pēkšņi pārtrauc opioīda lietošanu vai tiek nozīmēti opioīdu antagonisti, vai arī dažkārt var rasties devu lietošanas starplaikā. Informāciju par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Psiholoģiskie atcelšanas simptomi ietver sāpes ķermenī, trīci, nemierīgo kāju sindromu, caureju, vēdera kolikas, slikto dūšu, gripai līdzīgus simptomus, tahikardiju un midriāzi.

Psiholoģiskie simptomi ietver disforisku noskaņojumu, nemieru un aizkaitināmību. Zāļu atkarības gadījumā bieži vien rodas “alkas pēc zālēm”.

Ja, lietojot Vendal retard tabletes, rodas slikta dūša un vemšana, tabletes, ja nepieciešams, var kombinēt ar antiemētiskiem līdzekļiem. Aizcietējumus var ārstēt ar atbilstošiem laksatīviem līdzekļiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Morfīna intoksikācijas un pārdozēšanas simptomi ir miegainība, miegainība līdz stuporam un komai, punktveida acu zīlītes, elpošanas centra nomākums un hipotensija. Elpošanas mazspēja var izraisīt nāvi. Smagākos gadījumos var rasties cirkulācijas traucējumi un komas padziļināšanās ar fatālu iznākumu. Bez tam var rasties aspirācijas pneimonijs, tahikardija, *vertigo*, ķermeņa temperatūras samazināšanās, skeleta muskulatūras atslābums; bērniem tika novēroti cerebrāli krampji. Ir ziņots par rabdmiolīzi un nieru mazspēju opioīdu pārdozēšanas dēļ.

Terapija

Morfīna pārdozēšanas ārstēšana: galvenā vērība jāpievērš tam, vai pacienta elpošanas ceļi ir brīvi, un jāuzsāk mākslīgā elpināšana.

Stipras pārdozēšanas gadījumā tiek rekomendēta naloksone intravenoza ievadīšana. Infūzijas ievadīšanas ātrumam jāatbilst iepriekš veiktās boluss infūzijas ātrumam un pacienta atbildes reakcijai. Tomēr, tā kā naloksone darbības laiks ir relatīvi īss, pacients rūpīgi jāmonitorē, līdz atjaunojas stabila spontāna elpošana.

Morfīns pēc Vendal retard tablešu ievadīšanas atbrīvojas ilgstoši - līdz 12 stundām un morfīna pārdozēšanas ārstēšanas vadīšana atbilstoši jāmodificē.

Ja pēc morfīna pārdozēšanas nav klīniski būtisku elpošanas vai asinsrites mazspējas pazīmju, naloksonu nevajadzētu ievadīt. Naloksone piesardzīgi jāordinē personām ar zināmu vai iespējamu fizisku atkarību no morfīna. Šādos gadījumos opioīdu efektu pēkšņa vai pilnīga atcelšana var paātrināt akūtu abstinences sindromu.

Lai izvadītu no organisma neabsorbētās zāles, līdz 4 stundām pēc tam, kad lietota zāļu forma ar ilgstošu atbrīvošanos, var būt nepieciešama kuņģa skalošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, opioīdi, opija alkaloīdi.

ATĶ kods: N02A A01

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Morfīns darbojas kā opiātu receptoru, galvenokārt μ un mazākā pakāpē κ receptoru, kas atrodas CNS, agonists. Domājams, ka μ receptori pastarpina supraspinālo analgēziju, elpošanas centra nomākumu un eiforiju, bet κ receptori – spinālo analgēziju, miozi un sedāciju. Morfīns arī tieši darbojas uz nervu pinumu zarnu sienā, izraisot aizcietējumu rašanos.

Gados vecākiem pacientiem morfīna analgētiskā iedarbība pastiprinās.

Citi morfīna centrālo nervu sistēmu ietekmējošie efekti ir slikta dūša, vemšana un antidiurētiskā hormona izdalīšanās.

Morfīna izraisītā elpošanas centra nomākuma rezultātā var rasties elpošanas mazspēja pacientiem ar samazinātu plaušu funkcionālo kapacitāti plaušu slimības vai citu zāļu iedarbības rezultātā.

Morfīna iedarbība var pastiprināties pacientiem ar encefalītu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkliede

Ievadot perorāli, morfīns ātri absorbējas, un tas tiek pakļauts plašam un mainīgam pirmās pakāpes metabolismam aknās.

Morfīna biopieejamība ir 30%, t.i., robežās no 10% līdz 50%. Biopieejamība var pieaugt pacientiem ar aknu vēzi.

Morfīna farmakokinētika ir lineāra, atkarīga no devas.

Vendal retard morfīna hidrohlorīds ir ilgstošas darbības zāļu formas veidā, kas pagarina dozēšanas intervālu līdz 12 stundām, turpretim zāļu formām bez ilgstošas darbības dozēšanas intervāls ir 4 – 6 stundas.

Lietojot Vendal retard tabletes pacientam pēc ēdiena uzņemšanas, T_{max} pieaug līdz 3,4 stundām (2,4 stundas tukšā dūšā).

Morfīns šķērso placentāro barjeru un izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Morfīna lielākā daļa metabolizējas par glikuronīdiem, kas pakļauti enterohepatiskai recirkulācijai.

Eliminācija

Morfīna izdalīšanās, no kuras 90% izdalās metabolītu (morfīna-3-glikuronīda un morfīna-6-glikuronīda) veidā, galvenokārt notiek caur nierēm un tikai nelielā mērā ar žulti. Morfīna-6-glikuronīds ir aktīvāks par tā pamatsavienojumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eksperimentālie pētījumi uzskatāmi demonstrējuši, ka morfīna sulfāts inducē somatisko un dīgļa šūnu hromosomu bojājumu dzīvniekiem un somatisko šūnu bojājumu cilvēkiem. Var būt sagaidāms genotoksiskais potenciāls cilvēkiem.

Nav veikti ilgstoši morfīna kancerogēnā potenciāla pētījumi dzīvniekiem. Vairāki pētījumi parādījuši, ka morfīns var paaugstināt audzēju attīstību.

Eksperimentos ar dzīvniekiem novērots teratogēnais potenciāls un uzvedības traucējumu veidošanās, attīstoties organismam, bet iegūtajos datos nav norādījumu par malformācijām vai morfīna fetotoksiskiem efektiem cilvēkiem.

Pētījumos ar žurku tēviņiem ir ziņots par samazinātu fertilitāti un hromosomu bojājumiem dzimumšūnās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

10 mg tabletes:

laktozes monohidrāts, poliakrilāta dispersija 30 %, metilakrilskābes etilakrilāta kopolimērs, amonija metakrilāta kopolimērs (tips B), hipromeloze 4000, koloidālais bezūdens silīcijs, magnija stearāts, makrogols 6000, talks, titāna dioksīds (E171), hipromeloze 5.

30 mg tabletes:

laktozes monohidrāts, poliakrilāta dispersija 30 %, metilakrilskābes etilakrilāta kopolimērs, amonija metakrilāta kopolimērs (tips B), hipromeloze 4000, magnija stearāts, makrogols 6000, talks, titāna dioksīds (E171), hipromeloze 5, indigo karmīns (E132), hinolīna dzeltenā krāsviela (E104).

60 mg tabletes:

laktozes monohidrāts, poliakrilāta dispersija 30 %, metilakrilskābes etilakrilāta kopolimērs, amonija metakrilāta kopolimērs (tips B), hipromeloze 4000, magnija stearāts, makrogols 6000, talks, titāna dioksīds (E171), hipromeloze 5, hinolīna dzeltenā krāsviela (E104), saulrieta dzeltenais FCF (E110).

100 mg tabletes:

laktozes monohidrāts, poliakrilāta dispersija 30 %, metilakrilskābes etilakrilāta kopolimērs, amonija metakrilāta kopolimērs (tips B), hipromeloze 4000, magnija stearāts, makrogols 6000, talks, titāna dioksīds (E171), hipromeloze 5, hinolīna dzeltenā krāsviela (E104), saulrieta dzeltenais FCF (E110).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

10 mg: 3 gadi.

30 mg, 60 mg, 100 mg: 5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija blisteris. Iepakojums ar 10 vai 30 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

10 mg: 98-0603

30 mg: 98-0604

60 mg: 98-0605

100 mg: 98-0606

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 14. oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. marts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2023