

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vendal retard 10 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Vendal retard 30 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Vendal retard 60 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Vendal retard 100 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Vendal retard 200 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg:

1 tablett sisaldab 10 mg morfiinvesinikkloriidi, mis vastab 7,6 mg morfiinile.

30 mg:

1 tablett sisaldab 30 mg morfiinvesinikkloriidi, mis vastab 22,79 mg morfiinile.

60 mg:

1 tablett sisaldab 60 mg morfiinvesinikkloriidi, mis vastab 45,6 mg morfiinile.

100 mg:

1 tablett sisaldab 100 mg morfiinvesinikkloriidi, mis vastab 75,95 mg morfiinile.

200 mg:

1 tablett sisaldab 200 mg morfiinvesinikkloriidi, mis vastab 151,90 mg morfiinile.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

10 mg:

laktoosmonohüdraat 8 mg tableti kohta.

30 mg:

laktoosmonohüdraat 24,74 mg tableti kohta.

60 mg:

laktoosmonohüdraat 49,48 mg tableti kohta

värvaine päikeseloojangukollane (E110) 0,00128 mg tableti kohta.

100 mg:

laktoosmonohüdraat 82,20 mg tableti kohta

värvaine päikeseloojangukollane (E110) 0,0332 mg tableti kohta.

200 mg:

laktoosmonohüdraat 164,40 mg tableti kohta

värvaine Ponceau 4R (E124) 0,0225 mg tableti kohta

värvaine päikeseloojangukollane (E110) 0,01375 mg tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

10 mg: ümarad ja kaksikkumerad valged tabletid.

30 mg: ümarad ja kaksikkumerad sinakas-rohelised tabletid.

60 mg: ümarad ja kaksikkumerad kollased tabletid.
100 mg: ümarad ja kaksikkumerad kollakas-oranžid tabletid.
200 mg: ümarad ja kaksikkumerad punased tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alguses suurendatakse morfiini annust järk-järgult kuni piisava valuvaigistava toime saavutamiseni, kasutades selleks kiire toimega ravimvormi (tablette või lahust). Seejärel viiakse patsient üle Vental toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide sama ööpäevase annuse kasutamisele. Läbimurdevalu raviks kasutada kiiretoimelist morfiini.

Vental retard toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustatakse 12-tunniste intervallide järel. Annus sõltub valu tugevusest, patsiendi vanusest ja eelnevast valuvaigistite kasutamisest.

Annustamine

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid:

Tugeva valu ravi alustatakse tavaliselt 10...30 mg morfiinvesinikkloriidiga iga 12 tunni järel, väikese kehakaaluga (alla 70 kg kaaluvatel) patsientidel kasutada väiksemat algannust.

Eakaid ja maksa- või neerufunktsiooni häirega patsiente tuleb ravida ettevaatusega ning kasutada väiksemat algannust.

Valu tugevnemisel tuleb morfiini annust suurendada. Konkreetsele patsiendile on sobiv selline annus, mis kontrollib valu 12 tunni jooksul ja millega ei kaasne kõrvaltoimeid või on kõrvaltoimed talutavad.

Üldjuhul on Vental retard 200 mg tablett ette nähtud eeskätt vähivalu leevendamiseks patsientidel, kes taluvad morfiini ja vajavad 200 mg ületavat morfiini ööpäevast annust.

Patsiente, kes saavad Vental retard tablette süstitava morfiini asemel, tuleb ravida ettevaatusega individuaalsest tundlikkusest lähtudes, mis tähendab, et ööpäevase annuse vajadust ei tohi üle hinnata.

Lapsed:

Vental retard'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 12-aasta ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

Alla 1-aastastel lastel on morfiini kasutamine vastunäidustatud.

Manustamisviis

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tuleb alla neelata tervelt koos väikese koguse vedelikuga.

Vental retard toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi enne manustamist poolitada ega lahustada. Vental retard toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide lahustamine või poolitamine viib morfiini kiire vabanemiseni, mis võib kaasa tuua märkimisväärsede kõrvaltoimete tekke.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes;

Hingamise depressioon;

Lima eritumishäire hingamisteedes;

Hingamisteede obstruktiivne haigus;

Krambid või peavigastus;

Paralüütiline iileus;

Äge kõht või mao aeglustunud tühjenemine;
Äge maksahaigus;
Monoamiinioksüdaasi (MAO) inhibiitorite samaaegne kasutamine või vähem kui kaks nädalat pärast MAO inhibiitorite kasutamise lõpetamist;
Ärevusseisundid alkoholi või uinuteid kasutanud patsientidel;
Alla 1-aastased lapsed.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Opioidide kasutamisel on kõrgendatud risk hingamise depressiooniks.

Vendal retard'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb:

opioidsõltuvus;
koljusisese rõhu tõus;
hüpotensioon koos hüповoleemiaga;
teadvusehäired;
sapiteede haigused;
sapi- või neerukoolikud;
raske neerufunktsiooni häire;
pankreatiit;
obstruktiivsed ja põletikulised soolehaigused;
eesnäärme hüpertroofia;
neerupealise koore puudulikus.

Kuritarvitamise oht:

Morfiini korduv ebaõige kasutamine võib viia ravimi kuritarvitamiseni ja sõltuvuse tekkeni. Täpne manustamine kroonilise valuga patsientidele vähendab oluliselt riski füüsilise ja psüühilise sõltuvuse tekkeks ning see ei ole tugeva valuga patsientide ravis tõsiseks probleemiks. Esineb ristuv tolerantsus teiste opioididega.

Opioidide pikaajalisel kasutamisel võib kujuneda ravimisõltuvus. Kui opioidi manustamine järsku lõpetada või manustada opioidi antagonistide, võib ilmned võõrutussündroom.

Tablette ei tohi lahustada ega manustada parenteraalselt. See võib põhjustada hingamise depressiooni, lokaalset nekroosi ja organite granulotomatoosse põletiku teket (nt kopsud).

Mittesoovitav kasutamine:

Vendal retard'i ja alkoholi samaaegne kasutamine võib suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust, mistõttu samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Morfiini mutageensete omaduste tõttu võib seda toimeainet anda fertiilses eas meestele ja naistele ainult juhul, kui kasutatakse usaldusväärset kontratseptiivset meetodit (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Vendal retard tablette ei ole soovitatav kasutada raseduse või sünnituse ajal või 24 tundi enne või pärast kirurgilist protseduuri.

Kui tekib paralüütiline iileus või esineb selle kahtlus, tuleb Vendal retard prolungeeritult vabastavate tablettide kasutamine otsekohe lõpetada.

Annuse tiitrimine

Annust on soovitatav vähendada eakatel, hüpotüreodismi ja märkimisväärse neerufunktsioonihäire või maksafunktsioonihäirega patsientidel.

Tuleb rõhutada, et kui ühe opioidi efektiivne annus on välja tiitritud, ei tohi üle minna teistele toimeainet aeglaselt, prolungeeritult või modifitseeritult vabastavatele morfiinipreparaatidele või

teistele narkootilistele analgeetikumidele ilma annust uuesti tiitrimata või patsiendi kliinilise uurimiseta. Vastasel korral ei saa tagada valuvaigistava toime jätkumist.

Dopingu kontrolluuringud

Vendal retard toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide kasutamine võib dopingukontrollis anda positiivseid analüüsitulemusi.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Vendal retard 60 mg ja Vendal retard 100 mg tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone, sh astma.

Vendal retard 200 mg tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangu kollane (E110) ja Ponceau 4R (E124), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone, sh astma.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alkohol võib tugevdada Vendal retard'i farmakodünaamilisi toimeid, mistõttu tuleb vältida nende samaaegset kasutamist.

Vendal retard'i toimel võib tugevneda pärssiv toime kesknärvisüsteemile, nt sedatsioon ja hingamise depressioon, järgnevatel ravimitel:

anesteetikumid,
trankvillisaatorid, uinutid ja rahustid,
neuroleptikumid,
antidepressandid, antiemeetikumid,
antihistamiinikumid,
teised opioidid.

Vendal retard'i toimel võib tugevneda

Anesteetikumide,
trankvillisaatorite, uinutite, rahustite,
lihasrelaksantide ja
antihüpertensiivsete ravimite toime.

Väärkasutamise korral tuleb patsienti teavitada hingamise depressiooni ja surmaga lõppevast võimalikust ohust kui samaaegselt tarbitakse alkoholi ja kasutatakse tsentraalse toimega depressante.

Vendal retard'i toimet võivad mõjutada järgnevad ravimid:

- Antatsiidid. Samaaegne kasutamine võib põhjustada morfiini oodatust kiiremat vabanemist; seetõttu peab nende ravimite manustamise vahe olema vähemalt kaks tundi.
- Tsimetidiin. See pärsib morfiini biotransformatsiooni, seetõttu tugevdada toimet.
- Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid. Teada on monoamiini oksüdaasi inhibiitorite koostoime narkootiliste analgeetikumidega, mille tulemusena tekib kesknärvisüsteemi erutus või depressioon koos hüper- või hüpotensiivse kriisiga (vt lõik 4.3).
- Rifampitsiin. See indutseerib olulisel määral suukaudselt manustatud morfiini biotransformatsiooni, mistõttu võib osutada vajalikuks suuremate annuste kasutamine.
- Klomipramiin ja amitriptüliin. Need suurendavad morfiini valuvaigistavat toimet, mis võib olla osaliselt tingitud biosaadavuse suurenemisest.

Vastunäidustatud on morfiini kombineerimine morfiini agonistide/antagonistidega (buprenorfiin, nalbufiin, pentasotsiin), kuna see põhjustab valuvaigistava toime vähenemist retseptorite konkureeriva blokeerimise tõttu, millega kaasneb võõrutussündroomi oht.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Teratogeensuse riski hindamiseks inimestel on andmeid ebapiisavalt. On teatatud võimalikust seosest kubemesonga suurenenud esinemissagedusega. Morfiin läbib platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjuliku toime võimalust lootele terve tiinuse jooksul (vt lõik 5.3).

Seetõttu võib morfiini raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui kasu emale selgelt ületab riski lapsele. Morfiini mutageensete omaduste tõttu võib seda anda fertiilses eas meestele ja naistele ainult juhul, kui kasutatakse tõhusat kontratseptsiooni meetodit.

On teatatud võõrutusnähtudest vastsündinutel pärast morfiini pikaajalist kasutamist raseduse ajal. Sünnituse ajal ei soovitata morfiini kasutada vastsündinu hingamisdepressiooni ohu tõttu.

Imetamine

Kuna morfiin eritub rinnapiima, ei soovitata seda kasutada rinnaga toitmise ajal. Vastsündinutel, kelle emad said pikaajalist ravi, täheldati võõrutusnähte.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Morfiinil on tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. See võib muuta tähelepanu ja reaktsioone sellisel määral, et võime osaleda aktiivselt tänavaliikluses või käsitseda masinaid võib olla kahjustatud või puududa.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt raskusastmele ja esinemissagedusele:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Sagedamini esinevad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, mioos ja uimasus.

Südame häired

Aeg-ajalt: südamepekslemine

Harv: südame löögisageduse tõus või langus.

Närvisüsteemi häired

Sage: uimasus

Aeg-ajalt: higistamine, vertiigo, peavalu, segasus, meeleolu muutused. Üleannus võib põhjustada hingamishäireid.

Teadmata: kognitiivsed häired, müokloonus.

Silma kahjustused

Sage: mioos

Harv: ähmane nägemine, diploopia, nüstagm.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: bronhospasm, hingamise depressioon

Harv: hood astmale disponeeritud patsientidel

Väga harv: intensiivravi olevatel patsientidel on täheldatud kopsuturset.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus

Aeg-ajalt: seedetrakti spasmid, suukuivus.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired, kusetrakti spasmid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: kuumahood

Harv: urtikaaria, sügelus.

Vaskulaarsed häired

Harv: vererõhu tõus või langus.

Üldised häired

Harv: perifeerne turse (möödub ravi lõpetamise järgselt), ülitundlikkusreaktsioonid, üldine nõrkus kuni minestamiseni, külmavärinad.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: sapiteede spasmid

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: hallutsinatsioonid.

Harv: insomnia.

Kui Vendal retard toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide kasutamise ajal tekib iiveldus ja oksendamine, võib neid vajadusel kombineerida antiemeetikumiga. Kõhukinnisuse raviks võib kasutada sobivaid lahtisteid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Morfiini mürgistuse ja üleannustamise sümptomid on nõeltravad pupillid, hingamise depressioon ja hüpotensioon. Rasketatel juhtudel võib tekkida vereringehäire ja süvenev kooma. Lisaks on täheldatud tahhükardiat, vertiigot, kehatemperatuuri langust, skeletilihaste lõõgastumist. Lastel on täheldatud generaliseerunud krampe.

Ravi

Esmalt tuleb pöörata tähelepanu vabade hingamisteede tagamisele ja abistava või juhitava hingamise rakendamisele.

Väga raske üleannustamise puhul soovitatakse naloksooni veenisest manustamist. Infusioonikiiruse valimisel tuleb arvestada eelnevate boolusannustega ja patsiendi reaktsiooniga ravile. Et naloksooni toime kestus on suhteliselt lühike, tuleb patsienti hoolega jälgida kuni spontaanse hingamise taastumiseni. Kuna Vendal retard toimeainet prolungeeritult vabastavatest tablettidest vabaneb morfiin 12 tunni jooksul pärast manustamist, tuleb üleannustamise ravi vastavalt sellele modifitseerida.

Naloksooni ei ole tohi manustada morfiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hingamise või vereringe depressiooni puudumisel. Naloksooni tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esineb või kahtlustatakse morfiinisõltuvust. Neil juhtudel võib opioidi toime järsk või täielik lõpetamine vallandada ägeda võõrutussündroomi.

Vajalik võib olla maoloputus veel imendumata ravimi eemaldamiseks, eriti kui manustatud on toimeainet modifitseeritult vabastavat ravimvormi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: opioidide rühma valuvaigisti; ATC-kood: N02AA01

Morfiin toimib kesknärvisüsteemis opioidretseptorite agonistina, avaldades toimet ennekõike μ - ja vähemal määral κ -retseptoritele. Arvatakse, et μ -retseptorid vahendavad supraspinaalset analgeesiat, hingamise depressiooni ja eufooriat, ning κ -retseptorid spinaalanalgeesiat, mioosi ja sedatsiooni. Morfiinil on ka otsene toime sooleseina närvipõimikutele, põhjustades kõhukinnisust.

Eakatel patsientidel on morfiini valuvaigistav toime suurenenud.

Morfiini muud toimed kesknärvisüsteemile on iiveldus, oksendamine ja antidiureetilise hormooni vabastamine.

Morfiini hingamist pärssiv toime võib viia hingamispuudulikkuse tekkeni patsientidel, kellel on kopsuhaiguse või teiste ravimite toime tõttu vähenenud ventilatsioonimaht.

Morfiini toime võib olla suurenenud entsefaliidiga patsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suukaudu manustatud morfiin imendub hästi ning läbib ulatusliku ja muutuva esmase maksapassaaži. Morfiini biosaadavus on 30%, vahemik 10...50%. Maksavähiga patsientidel võib biosaadavus suurenedada. Morfiinil on lineaarne annuse farmakokineetika.

Vendal retard tablettidest vabaneb morfiinvesinikkloriid prolungeeritult, mistõttu on nende manustamisintervall kuni 12 tundi, samal ajal mitte-prolungeeritud ravimvormide manustamisintervall on 4...6 tundi.

Vendal retard toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisel täis kõhuga pikeneb T_{max} 2,4 tunnilt (tühja kõhuga) 3,4 tunnini.

Morfiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Suur osa ravimist biotransformeerub glükuroniidideks, mis läbivad enterohepaatilise retsirkulatsiooni.

Eritumine

90% morfiinist eritub metaboliitidena (morfiin-3-glükuroniid ja morfiin-6-glükuroniid) peamiselt neerude kaudu ja vaid vähesel määral sapiga. Morfiin-6-glükuroniid on aktiivsem kui morfiin. Morfiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Uuringutest on ilmnenu, et morfiinsulfaat põhjustab kromosoomikahjustust loomade keha- ja sugurakkudes ning inimese keharakkudes. Morfiinil on mutageenne toime, sellega tuleb arvestada ka inimese puhul. Morfiini tohib kasutada ainult juhul kui rakendatakse ohutuid kontraseptsioonimeetmeid.

Morfiini kartsinogeensuse pikaajalisi loomkatseid ei ole läbi viidud. Mitmetest uuringutest on ilmnenu, et morfiin võib soodustada tuumori kasvu.

Loomkatsetes oli morfiinil teratogeenne toime, samuti põhjustas ta neuroloogilist defitsiiti areneval organismil, samal ajal kui inimestelt saadud andmed ei näita morfiini väärengute teket soodustavat või fetotoksilist toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

10 mg:

Laktoosmonohüdraat, poliäkrülaatdispersioon 30%, metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1), ammooniummetakrülaadi kopolümeer tüüp B, hüpromelloos 4000, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, makrogool 6000, talk, titaandioksiid (E171), hüpromelloos 5.

30 mg:

Laktoosmonohüdraat, poliäkrülaatdispersioon 30%, metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1), ammooniummetakrülaadi kopolümeer tüüp B, hüpromelloos 4000, magneesiumstearaat, makrogool 6000, talk, titaandioksiid (E171), hüpromelloos 5, värvaine indigokarmiin (E132), värvained kinoliinkollane (E104)/indigokarmiin (E132).

60 mg:

Laktoosmonohüdraat, poliäkrülaatdispersioon 30%, metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1), ammooniummetakrülaadi kopolümeer tüüp B, hüpromelloos 4000, magneesiumstearaat, makrogool 6000, talk, titaandioksiid (E171), hüpromelloos 5, värvained kinoliinkollane (E104) / päikeseloojangukollane FCF (E110).

100 mg:

Laktoosmonohüdraat, poliäkrülaatdispersioon 30%, metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1), ammooniummetakrülaadi kopolümeer tüüp B, hüpromelloos 4000, magneesiumstearaat, makrogool 6000, talk, titaandioksiid (E171), hüpromelloos 5, värvained kinoliinkollane (E104) / päikeseloojangukollane FCF (E110), värvaine päikeseloojangukollane FCF (E110).

200 mg:

Laktoosmonohüdraat, poliäkrülaatdispersioon 30%, metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1), ammooniummetakrülaadi kopolümeer tüüp B, hüpromelloos 4000, magneesiumstearaat, makrogool 6000, talk, hüpromelloos 5, värvaine Ponceau 4R (E124), värvaine päikeseloojangukollane FCF (E110).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

10 mg: 3 aastat.

30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg: 5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi tüüp: blister (PVC ja alumiiniumfoolium).

Pakendi suurus: karbis 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1

A 8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Vendal retard 10 mg: 264699

Vendal retard 30 mg: 264999

Vendal retard 60 mg: 265099

Vendal retard 100 mg: 264799

Vendal retard 200 mg: 264899

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2014