

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vendal retard, 10 mg: każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorek) co odpowiada 7,6 mg morfiny.

Vendal retard, 30 mg: każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorek) co odpowiada 22,8 mg morfiny.

Vendal retard, 60 mg: każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 60 mg *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorek) co odpowiada 45,6 mg morfiny.

Vendal retard, 100 mg: każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorek) co odpowiada 76 mg morfiny.

Vendal retard, 200 mg: każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg *Morphini hydrochloridum* (morfiny chlorowodorek) co odpowiada 152 mg morfiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Vendal retard 10 mg:

Laktoza jednowodna 8 mg na tabletkę

Vendal retard 30 mg:

Laktoza jednowodna 24,74 mg na tabletkę

Vendal retard 60 mg:

Laktoza jednowodna 49,48 mg na tabletkę

Barwnik żółcień pomarańczowa (E110) 0,00128 mg na tabletkę

Vendal retard 100 mg:

Laktoza jednowodna 82,20 mg na tabletkę

Barwnik żółcień pomarańczowa (E110) 0,0332 mg na tabletkę

Vendal retard 200 mg:

Laktoza jednowodna 164,40 mg na tabletkę

Barwnik żółcień koszenilowa (E124) 0,0225 mg na tabletkę

Barwnik żółcień pomarańczowa (E110) 0,01375 mg na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana 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

Łagodzenie silnego i bardzo silnego bólu, który jest oporny na słabiej działające środki przeciwbólowe.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Vendal retard należy przyjmować co 12 godzin.

Prawidłowo ustalona indywidualna dawka dla pacjenta to dawka, która kontroluje ból przez pełne 12 godzin, bez działań niepożądanych lub z działaniami niepożądanymi występującymi na poziomie tolerowanym przez pacjenta.

Przy ustalaniu dawki należy wziąć pod uwagę informacje uzyskane z wywiadu medycznego pacjenta i wymagania dotyczące leczenia przeciwbólowego uwzględniające: nasilenie bólu, masę ciała, wiek, płeć (u kobiet obserwuje się wyższe stężenia w osoczu), a także reakcję pacjenta na wcześniej stosowane leki przeciwbólowe. Leczenie należy dobrać tak, aby osiągnąć ustąpienie i (lub) złagodzenie bólu i utrzymać działanie przeciwbólowe do następnej dawki (po 12 godzinach).

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu są szczególnie zalecane w przypadku konieczności stosowania opioidów przez okres dłuższy niż kilka dni.

Ból przebijający należy leczyć preparatami morfiny o natychmiastowym uwalnianiu.

W przypadku nawrotu lub nasilenia bólu między dawkami należy zwiększyć dawkę, a nie skracać odstęp między dawkami.

Dorośli

Leczenie należy rozpocząć od najniższej skutecznej dawki, którą należy zwiększać w trakcie leczenia.

Dawka początkowa wynosi:

- a) u pacjentów o niskiej masie ciała (<70 kg):
10 mg morfiny chlorowodoru (1 tabletka 10 mg) co 12 godzin,
- b) u pozostałych pacjentów:
30 mg morfiny chlorowodoru (1 tabletka 30 mg) co 12 godzin.

Wzrost natężenia bólu wymaga zwiększenia kolejnej dawki o 30-50% do momentu osiągnięcia odpowiedniej kontroli bólu.

U pacjentów z silnym bólem, u których stosowane dotychczas słabsze opioidy (np. dihydrokodeina) nie przynoszą wystarczającej ulgi, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 30 mg co 12 godzin.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze) oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia

U pacjentów w podeszłym wieku do złagodzenia bólu mogą być wystarczające mniejsze dawki (1–2 tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard 10 mg dwa razy na dobę).

Dzieci i młodzież

Niemowlęta poniżej pierwszego roku życia

Nie wolno stosować u niemowląt poniżej pierwszego roku życia (patrz punkt 4.3).

Dzieci od ukończonego 1. roku życia do ukończonego 12. roku życia

Nie badano stosowania tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard u dzieci. Dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzież w wieku od 12 lat

Stosowanie tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard u młodzieży nie zostało dokładnie zbadane.

U młodzieży z silnym bólem nowotworowym zaleca się dawkę początkową wynoszącą 0,2 do 0,8 mg/kg masy ciała co 12 godzin. Dawkę należy dostosowywać tak samo jak u dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek morfinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu należy podawać ze szczególną ostrożnością (może być konieczne zmniejszenie dawki i/lub wydłużenie odstępu między dawkami).

Dostosowanie dawki przy zmianie leku opioidowego

Biodostępność różnych preparatów morfiny o przedłużonym uwalnianiu może się różnić.

W przypadku zmiany preparatu morfiny konieczne jest ponowne dostosowanie dawki. Tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard nie należy stosować dłużej niż jest to absolutnie konieczne. Jeśli ze względu na charakter i nasilenie stanu pacjenta konieczne wydaje się długotrwałe leczenie bólu tabletkami powlekanyymi o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard, należy regularnie oceniać dalszą potrzebę stosowania leku.

W przypadku pacjentów przechodzących z terapii morfiną podawaną pozajelitowo na preparat Vendal retard, dotychczasową całkowitą dawkę dobową należy zwiększyć o 50–100% i podawać w dwóch podzielonych dawkach co 12 godzin, biorąc pod uwagę indywidualne różnice we wrażliwości.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu.

Tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard nie wolno rozgryzać ani żuć, ponieważ może to spowodować uwolnienie dawki potencjalnie zagrażającej życiu (patrz punkt 4.9).

Czas trwania leczenia

Vendal retard nie powinien być stosowany dłużej niż to konieczne.

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu są szczególnie zalecane, gdy leczenie opioidami jest wymagane przez okres dłuższy niż kilka dni.

Cele leczenia i przerwanie leczenia

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

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP)
- Ciężka astma oskrzelowa
- Ciężka depresja oddechowa z hipoksją i/lub hiperkapnią
- Porażenna niedrożność jelit (*paralytic ileus*)
- Urazy głowy
- Padaczka lub zwiększona podatność na napady drgawkowe (morfina obniża próg drgawkowy)
- Zastój wydzielania śluzu w drogach oddechowych.
- Zespół “ostrego brzucha”
- Opóźnione opróżnianie żołądka.
- Ostra choroba wątroby.
- Alkoholizm, majaczenie alkoholowe (*delirium tremens*)
- Podawanie przed zabiegiem chirurgicznym lub w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji.
- U dzieci poniżej 1 roku życia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby współistniejące związane ze zwiększonym ryzykiem

Produkt leczniczy Vendal retard należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności (np. zmniejszenie dawki, monitorowanie stanu) w następujących przypadkach:

- ciężko upośledzona funkcja oddechowa
- depresja oddechowa (patrz poniżej)
- ciężkie serce płucne (*cor pulmonale*)
- bezdech senny
- równoczesne stosowanie leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (patrz poniżej i punkt 4.5)
- równoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO, patrz poniżej i punkt 4.5)
- tolerancja, uzależnienie fizyczne i objawy odstawienne (patrz poniżej)
- zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów
- uzależnienie psychiczne, nadużywanie leków i/lub alkoholu w wywiadzie medycznym (patrz poniżej)
- urazy czaszki lub podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, zaburzenia świadomości o niejasnej etiologii
- niedociśnienie na skutek zmniejszenia objętości krwi w ustroju
- choroby dróg żółciowych,
- zapalenie trzustki
- ciężko upośledzona czynność nerek
- ciężko upośledzona czynność wątroby
- zaparcia
- niewydolność serca
- choroby zapalne i obturacyjne jelit
- podejrzenie porażennej niedrożności jelit (konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu Vendal retard)
- niedoczynność tarczycy
- przerost gruczołu krokowego z zaleganiem moczu
- zwężenie cewki moczowej, utrudniony przepływ moczu lub kolka moczowa
- niewydolność kory nadnerczy
- guz nadnerczy (*pheochromocytoma*)
- pacjenci w podeszłym wieku

Operacje chirurgiczne

Pacjenci poddawani **kordotomii** lub innym zabiegom chirurgicznym mającym na celu złagodzenie bólu muszą, podobnie jak w przypadku wszystkich preparatów morfiny, zostać przestawieni na preparat morfiny o natychmiastowym uwalnianiu na 24 godziny przed zabiegiem (w celu lepszego dostosowania dawki). Jeśli po zabiegu wskazane jest dalsze leczenie tabletkami powlekanymi o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard, należy odpowiednio dostosować dawkę.

Tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard nie wolno stosować przed zabiegiem ani w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu ze względu na ryzyko porażenia jelit lub depresji oddechowej.

Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny

Opioidy, takie jak siarczan morfiny, mogą wpływać na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową lub oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną.

Możliwe zmiany obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą być związane z objawami klinicznymi, takimi jak zmniejszenie popędu płciowego, impotencja lub brak miesiączki.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vendal retard w okresie ciąży, w trakcie porodu, u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6). Z powodu mutagennych właściwości morfiny, u pacjentów w wieku rozrodczym należy stosować odpowiednią antykoncepcję (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Depresja oddechowa

Najpoważniejszym ryzykiem związanym z przedawkowaniem opioidów jest zahamowanie czynności oddechowej.

Zaburzenia oddychania podczas snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. *central sleep apnoea*) i hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. Opioidy mogą również powodować nasilenie występującego bezdechu sennego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Jednoczesne stosowanie leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Vendal retard, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Jednoczesne stosowanie leku Vendal retard i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Vendal retard w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) są znane z tego, że wchodzi w interakcje z niektórymi narkotycznymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi (w szczególności z petydyną), powodując pobudzenie lub depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z towarzyszącym przełomem nadciśnieniowym lub niedociśnieniowym (patrz punkt 4.5).

Hamowanie płytek krwi przy doustnej terapii inhibitorami P2Y12

Zmniejszenie skuteczności terapii inhibitorami P2Y12 zaobserwowano w pierwszym dniu jednoczesnego stosowania z morfiną (patrz punkt 4.5).

Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. *acute chest syndrome*) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD, ang. *sickle cell disease*)

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z SCD otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ACS.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych

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

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji występowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia.

Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli pojawią się objawy sugerujące te reakcje skórne, należy przerwać stosowanie morfiny i rozważyć alternatywne leczenie.

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Vendal retard, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

Wielokrotne stosowanie produktu Vendal retard może prowadzić do wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Vendal retard może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu.

Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu), u osób używających obecnie wyrobów tytoniowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z ciężką depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

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

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z aktywnym poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnianie zapasu leku). Postępowanie to obejmuje przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Nadużywanie leku poprzez podawanie pozajelitowe jego składników (szczególnie talku) może prowadzić do martwicy tkanek, ziarniniaków płucnych lub innych poważnych, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych. Ponadto, pozajelitowe stosowanie postaci leku nieprzeznaczonych do podawania pozajelitowego może skutkować poważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą być śmiertelne.

Jednoczesne spożywanie alkoholu i produktu leczniczego Vendal retard może nasilać działania niepożądane produktu Vendal retard; należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego Vendal retard.

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe

Produkt leczniczy Vendal retard może dawać pozytywne wyniki testów antydopingowych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę (patrz punkt 2).

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

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard o mocy 60 mg, 100 mg i 200 mg zawierają barwniki azowe: E 110 i E 124 (patrz punkt 2), mogące wywołać reakcje uczuleniowe.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane

Jednoczesne stosowanie **inhibitorów monoaminooksydazy** (np. moklobemidu) lub stosowanie w ciągu dwóch tygodni od ich odstawienia jest przeciwwskazane (patrz również punkt 4.4). Mogą wystąpić zagrażające życiu działania na ośrodkowy układ nerwowy, funkcje oddechowe i sercowo-naczyniowe.

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) są znane z tego, że wchodzą w interakcje z niektórymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, powodując pobudzenie lub depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z towarzyszącym przełomem nadciśnieniowym lub niedociśnieniowym. Zespół serotoninowy był zgłaszany u pacjentów leczonych jednocześnie petydyną i IMAO, dlatego nie można go wykluczyć również w przypadku jednoczesnego stosowania morfiny i IMAO. Jednoczesne podawanie IMAO lub ich stosowanie w okresie do dwóch tygodni po zakończeniu terapii IMAO należy unikać lub prowadzić z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia niezalecane

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub produkty lecznicze pokrewne:

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne produkty lecznicze, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania należy ograniczyć (patrz punkt 4.4).

Morfina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów otrzymujących inne leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy, w tym między innymi: inne opioidy, leki przeciwlękowe, środki uspokajające i nasenne (w tym benzodiazepiny), leki przeciwpadaczkowe (w tym gabapentynoidy, takie jak pregabalina lub gabapentyna), środki znieczulające ogólne (w tym barbiturany), leki przeciwpsychotyczne (w tym fenotiazyny), inne środki uspokajające, leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitryptylina, paroksetyna, fluoksetyna, citalopram), leki przeciwwymiotne o działaniu ośrodkowym oraz alkohol. Interakcje prowadzące do depresji

oddechowej, niedociśnienia, głębokiej sedacji lub śpiączki mogą wystąpić podczas stosowania tych produktów leczniczych w połączeniu ze standardowymi dawkami morfiny.

Należy poinformować pacjentów, że jednoczesne stosowanie dodatkowych opioidów lub innych substancji lub leków o działaniu ośrodkowo hamującym, np. benzodiazepin lub leków nasennych, może spowodować nasilenie depresji oddechowej i doprowadzić do śmiertelnego zatrzymania oddechu.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Vendal retard; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Produkty lecznicze o **działaniu antycholinergicznym** (np. leki psychotropowe, antyhistaminowe, przeciwwymiotne, leki stosowane w chorobie Parkinsona) mogą nasilać działania niepożądane opioidów o charakterze antycholinergicznym, takie jak zaparcia, suchość w jamie ustnej czy zatrzymanie moczu.

Skojarzenia wymagające szczególnych środków ostrożności

W przypadku stosowania leku z następującymi substancjami należy odpowiednio monitorować pacjentów, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki:

- Leki zwiotczające mięśnie,
- Leki przeciwhistaminowe (np. meklozyna),
- Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym.

Nie należy podawać mieszanych **agonistów/antagonistów opioidowych** (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazocyny) pacjentom leczonym pełnymi agonistami opioidowymi. Stężenie morfiny w osoczu może być zmniejszone przez **ryfampicynę** (patrz punkt 4.4).

Chociaż nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące jednoczesnego stosowania **rytonawiru** i morfiny, rytonawir indukuje enzymy wątrobowe odpowiedzialne za glukuronidację morfiny i dlatego może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli leczeni morfiną, obserwowano opóźnione i zmniejszone narażenie na doustne inhibitory P2Y12 stosowane w hamowaniu agregacji płytek krwi. Interakcja ta może być związana ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego i może wystąpić również w przypadku innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, ale dane sugerują możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitorów P2Y12 u pacjentów otrzymujących morfinę jednocześnie z inhibitorem P2Y12 (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można uniknąć stosowania morfiny i szybkie zahamowanie P2Y12 jest uważane za niezbędne, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y12.

Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny i dlatego może nasilać jej działanie.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych pozwalających na ocenę ryzyka teratogennego u ludzi (patrz również punkt 4.4 i 5.3).

Ciąża

Ponieważ badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na potomstwo w okresie trwania ciąży, stosowanie w okresie ciąży nie jest zalecane.

Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe leki przeciwbólowe w czasie ciąży, powinny być monitorowane pod kątem objawów zespołu abstynencyjnego noworodków. Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe. Nie zaleca się podawania morfiny w trakcie porodu ze względu na ryzyko depresji oddechowej noworodków

Karmienie piersią

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

Płodność

U zwierząt morfina wykazała potencjał teratogeny i prowadziła do zaburzeń neurologicznych i behawioralnych w rozwijającym się organizmie.

U ludzi nie ma dowodów na występowanie wad rozwojowych lub działania toksycznego morfiny na płód (patrz również punkty 4.4 i 5.3). W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Morfina ma znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać niebezpiecznych maszyn lub narzędzi, jeśli ich koncentracja lub czas reakcji są upośledzone.

4.8. Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Morfina powoduje depresję oddechową i sedację zależną od dawki, obejmującą od łagodnej senności do senności głębokiej.

Przy standardowych dawkach najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi morfiny są nudności, wymioty, zaparcia oraz zawroty głowy. Zaparcia należy leczyć profilaktycznie środkiem przeczyszczającym. W celu przeciwdziałania nudnościom i wymiotom można stosować leki przeciwwymiotne. Przy długotrwałym leczeniu nudności i wymioty występują rzadko.

Tabela działań niepożądanych

W ocenie działań niepożądanych stosuje się następujące kategorie częstości występowania: 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 ($< 1/10\ 000$),

Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu odpornościowego

Niezbyt często: Nadwrażliwość

Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Często: Dezorientacja, zaburzenia snu

Niezbyt często: Pobudzenie, euforia, omamy, wahania nastroju

Częstość nieznana: Zaburzenia psychiczne, uzależnienie od leku, dysforia

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: Zespół niewystarczającego wydzielania ADH (SIADH; główny objaw: hiponatremia).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zawroty głowy, ból głowy, senność, mimowolne skurcze mięśni

Niezbyt często: Drgawki, hipertonia, parestezja, omdlenia, zwiększone napięcie mięśniowe

Bardzo rzadko: Drżenie, napady padaczkowe

Częstość nieznana: Allodynia, hiperalgezja (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, drżenie gałek ocznych, zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Klinicznie istotne zmniejszenie lub zwiększenie częstości akcji serca; kołatanie serca, ogólne osłabienie, aż do omdlenia i niewydolności serca.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, depresja oddechowa,

Częstość nieznana: zahamowanie odruchu kaszlowego, zespół osrodkowego bezdechu sennego

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności, zaparcie

Często: Ból brzucha, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, wymioty

Niezbyt często: Niedrożność jelit, zaburzenia smaku, niestrawność

Rzadko: Wzrost aktywności enzymów trzustkowych

Częstość nieznana: Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Częstość nieznana: Ból dróg żółciowych, skurcz zwieracza Oddiego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Nadmierna potliwość, wysypka

Niezbyt często: Pokrzywka

Bardzo rzadko: Osutka

Częstość nieznana: Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie moczu

Rzadko: Kolka nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: Brak miesiączki, obniżone libido, zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, świąd

Niezbyt często: Obrzęk obwodowy

Bardzo rzadko: Dreszcze

Częstość nieznana: Tolerancja, objawy odstawienia (zespół odstawienny: nastrój, dysforyczny, niepokój), noworodkowy zespół odstawienny

Opis wybranych działań niepożądanych**Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)**

Wielokrotne stosowanie produktu Vendal retard może prowadzić do uzależnienia od leku lub tolerancji, nawet w przypadku podawania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może

się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się z rozwojem uzależnienia fizycznego i/lub psychicznego lub tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała i mięśni, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności, objawy grypopodobne, tachykardię i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania lub zatrucia morfiną obejmują senność, zwężenie źrenic, wiotkość mięśni, bradykardię, depresję oddechową, aspiracyjne zapalenie płuc, niedociśnienie i senność przechodzącą w śpiączkę.

Może dojść do śmiertelnej niewydolności oddechowej. W szczególnie ciężkich przypadkach może dojść do zapaści sercowo-naczyniowej i głębokiej śpiączki ze skutkiem śmiertelnym. Po przedawkowaniu opioidów zgłaszano przypadki rabdomiolizy prowadzącej do niewydolności nerek.

W przypadkach przedawkowania morfiny obserwowano toksyczną leukoencefalopatię.

Rozgniecenie preparatu o przedłużonym uwalnianiu, a następnie jego spożycie lub niewłaściwe użycie poprzez wstrzyknięcie może spowodować natychmiastowe uwolnienie morfiny i prowadzić do potencjalnie śmiertelnego przedawkowania.

Postępowanie

Należy natychmiast podjąć działania ratunkowe, a w razie konieczności zastosować środki intensywnej terapii (np. intubację i wentylację). W leczeniu objawów zatrucia można zastosować specyficzne antagonisty opioidów (np. nalokson). Dawkowanie poszczególnych antagonistów opioidów jest zróżnicowane; należy przestrzegać zaleceń dla danego produktu.

Czyste antagonisty opioidów są specyficznymi antidotum na skutki przedawkowania opioidów. W razie potrzeby należy zastosować dodatkowe środki wspomagające.

W celu usunięcia niewchłoniętego produktu leczniczego można rozważyć płukanie żołądka do 4 godzin po przyjęciu preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

Czyści antagoniści receptorów opioidowych stanowią swoiste antidotum w przypadku przedawkowania opioidów. W razie potrzeby należy wdrożyć dodatkowe leczenie wspomagające. **Z uwagi na względnie krótki czas działania naloksonu, należy ściśle monitorować pacjenta do czasu trwałego przywrócenia samodzielnego oddychania. Podczas leczenia przedawkowania należy mieć na uwadze, że Vendal retard tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu uwalniają morfinę przez okres do dwunastu godzin od ich podania.**

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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy, naturalne alkaloidy opium, morfina
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 spłoty nerwów ścian jelit, powodując zaparcia.

Ośrodkowy układ nerwowy

Głównymi efektami terapeutycznymi morfiny są analgezja i sedacja. Morfina wywołuje depresję oddechową poprzez bezpośrednie działanie na ośrodek oddechowy w pniu mózgu.

Morfina hamuje odruch kaszlowy poprzez bezpośrednie działanie na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Działanie przeciwkaszlowe może wystąpić w dawkach niższych niż zazwyczaj wymagane do uzyskania efektu przeciwbólowego.

Morfina może powodować miozę nawet w całkowitej ciemności. Zwężenie źrenic (tzw. „pinpoint pupils”) jest objawem przedawkowania opioidów, ale nie jest patognomoniczne (np. zmiany w moście o podłożu krwotocznym lub niedokrwiennym mogą dawać podobne objawy). W przypadku hipoksji związanej z przedawkowaniem morfiny może wystąpić rozszerzenie źrenic (mydriaza), a nie zwężenie (mioza).

Układ żołądkowo-jelitowy i mięśnie gładkie

Morfina zmniejsza motorykę i zwiększa napięcie mięśni gładkich w obrębie antrum żołądka oraz dwunastnicy. Powoduje opóźnienie trawienia w jelicie cienkim i osłabienie skurczów propulsywnych. Perystaltyka propulsywna w jelicie grubym jest ograniczona, natomiast zwiększone napięcie mięśni — aż do wystąpienia skurczu — może prowadzić do zaparc.

Morfina ogólnie zwiększa napięcie mięśni gładkich, w szczególności zwieraczy przewodu pokarmowego i dróg żółciowych. Może powodować skurcz zwieracza Oddiego, prowadząc do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych.

Układ sercowo-naczyniowy

Morfina może powodować uwalnianie histaminy, z towarzyszącym lub bez towarzyszącego rozszerzenia naczyń obwodowych. Objawy uwalniania histaminy i/lub rozszerzenia naczyń obwodowych mogą obejmować świąd, zaczerwienienie skóry, przekrwienie spojówek, nadmierną potliwość i/lub niedociśnienie ortostatyczne.

Układ hormonalny

Patrz punkt 4.4.

Inne działania farmakologiczne

Badania in vitro oraz badania na zwierzętach wykazały różne działania naturalnych opioidów, takich jak morfina, na elementy układu odpornościowego; jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje nieznane.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doustne postacie morfiny obejmują tabletki o natychmiastowym uwalnianiu, podawane co 4–6 godzin, tabletki lub granulki o przedłużonym uwalnianiu, stosowane co 12 godzin, oraz kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, przeznaczone do podawania raz na dobę.

Po podaniu doustnym morfina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, zanim ulegnie istotnemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, co skutkuje mniejszą biodostępnością w porównaniu z równoważną dawką podaną dożylnie lub domięśniowo.

Morfina ulega również metabolizmowi w nerkach oraz w błonie śluzowej jelit. Głównym szlakiem metabolicznym jest glukuronidacja do morfiny-3-glukuronidu, a w mniejszym stopniu do morfiny-6-glukuronidu. Oba metabolity są wydalane przez nerki.

Wartość T_{max} po podaniu tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu Vendal retard po posiłku wzrasta z 2,4 godziny (na czczo) do 3,4 godziny.

Dystrybucja

Farmakokinetyka morfiny jest liniowa w szerokim zakresie dawek. Morfina wiąże się w około 30% z białkami surowicy, a jej dystrybucja do tkanek jest niewielka (objętość dystrybucji ok. 3 L/kg).

Morfina przenika barierę łożyska i jest wydzielana do mleka ludzkiego.

Metabolizm

Morfina jest metabolizowana głównie do morfiny-3-glukuronidu (około 60%) oraz morfiny-6-glukuronidu (około 30%).

Morfina-6-glukuronid wykazuje działanie agonistyczne wobec receptorów opioidowych, natomiast morfina-3-glukuronid praktycznie nie wiąże się z receptorami opioidowymi. Stężenia w osoczu (na podstawie AUC) morfiny-3-glukuronidu są około 8 razy wyższe niż stężenia samej morfiny, a stężenia morfiny-6-glukuronidu są około 1,5 raza wyższe niż stężenia morfiny.

Eliminacja

Okres półtrwania siarczanu i chlorowodoru morfiny wykazuje znaczną zmienność osobniczą. Po podaniu dożylnym wynosi od 1,7 do 4,5 godziny. Około 90% morfiny jest wydalane w postaci metabolitów (morfina-3-glukuronidu i morfiny-6-glukuronidu), głównie przez nerki, a w mniejszym stopniu z żółcią.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania doświadczalne wykazały, że siarczan morfiny wywołuje uszkodzenia chromosomów u zwierząt w komórkach somatycznych i gametach.

Należy liczyć się z działaniem genotoksycznym dla ludzi. Nie przeprowadzono długotrwałych badań właściwości rakotwórczych morfiny u zwierząt. W kilku badaniach wykazano jednak, że morfina może sprzyjać rozwojowi nowotworów. U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

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 morfina.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki o mocy 10 mg:

rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, poliakrylanu dyspersja 30%, kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B), hypromeloza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian;

otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%.

Tabletki o mocy 30 mg:

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

otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, indygotyna (E 132), żółcień chinolinowa (E 104)/indygotyna (E 132).

Tabletki o mocy 60 mg:

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

otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, żółcień chinolinowa (E 104)/żółcień pomarańczowa (E 110).

Tabletki o mocy 100 mg:

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

otoczka tabletki: makrogol 6000, talk, dwutlenek tytanu (E 171), hypromeloza, poliakrylanu dyspersja 30%, żółcień chinolinowa (E 104)/żółcień pomarańczowa (E 110), żółcień pomarańczowa (E 110).

Tabletki o mocy 200 mg:

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

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

Vendal retard, 10 mg: 3 lata.

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

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC.

Każdy blister zawiera 10 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.
1 lub 3 blistry (10 lub 30 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu) wraz z ulotką informacyjną, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vendal retard, 10 mg – Pozwolenie nr 7438
Vendal retard, 30 mg – Pozwolenie nr 7439
Vendal retard, 60 mg – Pozwolenie nr 7440
Vendal retard, 100 mg – Pozwolenie nr 7441
Vendal retard, 200 mg – Pozwolenie nr 7442

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO