

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevredol, 10 mg, tabletki powlekane

Sevredol, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: siarczan morfiny (*Morphini sulfas*)

Jedna tabletki powlekana Sevredol 10 mg zawiera 10 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 7,5 mg morfiny).

Jedna tabletki powlekana Sevredol 20 mg zawiera 20 mg siarczanu morfiny (co odpowiada 15,0 mg morfiny).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki Sevredol 10 mg zawiera 207,5 mg laktozy.

Jedna tabletki Sevredol 20 mg zawiera 197,5 mg laktozy oraz 0,023 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Sevredol jest wskazany do zwalczania średnio natężonych i silnych bólów nie ustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dobrać indywidualnie w zależności od natężenia bólu, wieku pacjenta i reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe, tak aby doprowadzić do ustąpienia bólu i utrzymania działania przeciwbólowego do chwili podania następnej dawki.

*Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:*

10 mg lub 20 mg co 4 godziny.

*Dzieci od 3 do 5 lat:*

5 mg siarczanu morfiny (pół tabletki 10 mg) co 4 godziny.

*Dzieci od 6 do 12 lat:*

5-10 mg co 4 godziny.

Nasilenie bólu lub wystąpienie tolerancji na lek może wymagać zwiększenia dawki produktu.

*Szczególne grupy pacjentów*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek oraz w przypadku podejrzenia u pacjenta przedłużonego pasażu żołądkowo-jelitowego, produkt Sevredol należy dawkować ze szczególną ostrożnością.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej) oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia mogą wykazywać większą wrażliwość na morfinę. Dlatego przy dostosowywaniu dawki należy zachować większą ostrożność i (lub) zastosować dłuższe odstępy pomiędzy dawkami. Jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę.

### *Specjalne uwagi dotyczące dostosowania dawki*

Tabletki o mniejszej zawartości substancji czynnej można zastosować w procesie ustalania dawki początkowej (miareczkowania), a także jako uzupełnienie do trwającego leczenia z zastosowaniem tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Regułą jest, aby ustalić indywidualnie dawkowanie w taki sposób, aby dobrana dawka jednocześnie stanowiła najmniejszą skuteczną przeciwbólowo dawkę dla danego pacjenta.

W leczeniu bólu przewlekłego terapię należy prowadzić w oparciu o ustalony schemat.

U pacjentów poddawanych innemu dodatkowemu leczeniu przeciwbólowemu (np. okołooperacyjnemu, blokada splotu nerwowego), dawka powinna być ustalona powtórnie na podstawie ponownego pomiaru natężenia bólu.

### *Sposób podawania i czas trwania leczenia*

Tabletki powlekane należy połykać w całości, bez żucia, łamania czy kruszenia, popijając odpowiednią ilością płynu - niezależnie od posiłków. Tabletki można jednak podzielić na połowy wzdłuż kreski dzielącej, jeśli wymaga tego ustalony schemat dawkowania.

O czasie trwania leczenia zadecyduje lekarz w oparciu o stopień natężenia bólu u pacjenta. Nie należy stosować produktu Sevredol dłużej niż to bezwzględnie konieczne. Jeśli w związku z charakterem i natężeniem objawów wystąpi konieczność przedłużonego leczenia przeciwbólowego produktem Sevredol, należy wówczas przeprowadzać dokładnie ocenę terapii w krótkich, regularnych odstępach czasu (jeśli konieczne, również stosując przerwy w leczeniu), by ocenić, czy i w jakim stopniu nadal istnieje potrzeba takiego postępowania. Jeśli to konieczne, należy dokonać zmiany leku na bardziej odpowiednią formę dawkowania. W leczeniu bólów przewlekłych należy zachować ustalony schemat dawkowania.

Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe w przypadku, gdy leczenie zostanie przerwane nagle, po podjęciu decyzji o zakończeniu leczenia dawka powinna być zmniejszana stopniowo.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- niedrożność jelita lub podejrzenie niedrożności jelita
- zespół ostrego brzucha
- ostre choroby wątroby
- niekontrolowane drgawki
- równoczesne stosowanie leków agonistów i antagonistów morfiny (patrz punkt 4.5)
- równoczesne stosowanie z inhibitorami MAO ani w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO (patrz punkt 4.5)
- karmienie piersią

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Uważne monitorowanie i (lub) zmniejszenie dawki jest konieczne w razie:

- uzależnienia od opioidów,
- występowania zaburzeń świadomości,

- występowania zaburzeń czynności ośrodka oddechowego i czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń,
- serca płucnego,
- stanów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, wówczas kiedy nie jest prowadzona mechaniczna wentylacja,
- niedociśnienia tętniczego związanego z hipowolemią,
- przerostu gruczołu krokowego z zaleganiem moczu w pęcherzu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu),
- zwężenia cewki moczowej lub kolki nerkowej,
- zaburzeń czynności dróg żółciowych,
- niedrożności jelit i stanu zapalnego jelit,
- guza chromochłonnego,
- zapalenia trzustki,
- ciężkiej niewydolności nerek,
- niedoczynności tarczycy,
- padaczki lub zwiększonej skłonności do drgawek,
- astmy oskrzelowej

Depresja ośrodka układu oddechowego stanowi najistotniejsze niebezpieczeństwo w przypadku przedawkowania opioidów.

Długotrwałe stosowanie produktu Sevredol może prowadzić do rozwoju tolerancji na lek powodując konieczność zastosowania stopniowo coraz większych dawek morfiny do utrzymania kontroli nad bólem. Długotrwałe stosowanie produktu Sevredol może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a przy nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienia. Jeśli leczenie morfiną nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniową redukcję dawki, aby zapobiec wystąpieniu zespołu odstawienia, który charakteryzuje się następującymi objawami: biegunka, bóle kostne i stawowe, zaburzenia ze strony układu krążenia.

Podobnie jak inne silne opioidy, morfina może być nadużywana i niewłaściwie stosowana przez osoby uzależnione lub podatne na uzależnienia. Produkt Sevredol należy przepisywać ze szczególną ostrożnością pacjentom nadużywającym alkohol lub leki.

Z powodu ryzyka wystąpienia niedrożności jelit lub depresji ośrodka oddechowego, których to częstość występowania jest wyższa u pacjentów w fazie pooperacyjnej, w porównaniu z pacjentami niepoddawanyymi operacji, produkt Sevredol należy stosować z ostrożnością zarówno przed jak i po operacji.

Lek może utrudniać rozpoznanie i zaciemniać obraz kliniczny ostrych schorzeń brzusznych. np. perforacji jelit.

W rzadkich przypadkach może wystąpić zjawisko hiperalgezji, która nie ustępuje po zwiększeniu dawki produktu Sevredol, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami. Konieczne może być zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana na inny opioid.

U pacjentów chorych na epilepsję morfina może obniżać próg drgawkowy.

U pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (np. choroba Addisona) należy kontrolować stężenie kortyzolu w osoczu krwi, i jeśli to konieczne, prowadzić substytucję kortykosteroidów.

Produkt Sevredol tabletki powlekane 10 mg nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. Sevredol tabletki powlekane 20 mg nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 12 lat. Zawartość

substancji czynnej w produktach jest zbyt wysoka względem zapotrzebowania na morfinę w tych grupach pediatrycznych.

Z powodu mutagennych właściwości morfiny, substancję czynną należy podawać mężczyznom i kobietom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, jeśli stosują oni skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Stosowanie produktu Sevredol może dać pozytywny wynik podczas kontroli dopingowej.

Morfina działa zapierająco – z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparc.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu Sevredol.

Produkt Sevredol 20 mg tabletki powlekane zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Należy rozważyć następujące interakcje tego produktu:

- jednoczesne stosowanie morfiny i innych leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, takich jak środki znieczulające, leki nasenne i uspokajające, neuroleptyki, barbiturany, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne oraz inne opioidy lub alkohol, może nasilać działania niepożądane morfiny podanej w terapeutycznej dawce. Odnosi się to szczególnie do możliwości wystąpienia depresji ośrodka oddechowego, sedacji, niedociśnienia lub nawet śpiączki.
- leki o działaniu przeciwcholinergicznym (np. leki psychotropowe, leki przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki przeciw chorobie Parkinsona) mogą nasilać niepożądane przeciwcholinergiczne działanie opioidów (np. zaparcia, suchość w jamie ustnej lub zaburzenia w oddawaniu moczu).
- cymetydyna i inne leki wpływające na metabolizm morfiny w wątrobie mogą powodować zwiększenie stężenia morfiny w osoczu krwi, jako skutek zahamowanego jej metabolizmu.
- morfina może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie.
- informowano o zagrażających życiu interakcjach wpływających na ośrodkowy układ nerwowy, czynność układu oddechowego i krążenia, w przypadkach premedykacji z zastosowaniem inhibitorów MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed podaniem opioidu petydyny. Nie można wykluczyć takich samych interakcji podczas stosowania morfiny.
- jednoczesne stosowanie ryfampicyny może osłabiać działanie morfiny.
- jednoczesne stosowanie z lekami o działaniu agonistyczno-antagonistycznym w stosunku do receptora opioidowego (pentazocyna, nalbufina, butorfanol, buprenorfina) może powodować wystąpienie objawów odstawienia.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Nie ma wystarczających danych do określenia potencjalnego ryzyka działania teratogennego u ludzi. Raportowano o możliwym związku między stosowaniem morfiny a zwiększonym ryzykiem występowania przepukliny pachwinowej. Morfina przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na potomstwo przez cały czas trwania ciąży (patrz punkt 5.3). Dlatego morfina może być stosowana podczas ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Donoszono o występowaniu zespołu odstawienia u noworodków po stosowaniu morfiny przez długi okres podczas ciąży.

### *Poród*

Morfina może wydłużać lub skracać czas trwania porodu. Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe środki przeciwbólowe podczas porodu powinny być monitorowane w kierunku objawów depresji ośrodka oddechowego lub zespołu odstawienia i jeśli to konieczne, należy zastosować właściwy lek będący antagonistą opioidowym.

### *Karmienie piersią*

Morfina wydzielana jest do mleka, gdzie osiąga stężenia wyższe niż w osoczu krwi matki. Ponieważ u niemowląt mogą wystąpić stężenia istotne klinicznie, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.

### *Płodność*

Ze względu na właściwości mutagenne, morfinę należy podawać kobietom i mężczyznom w wieku rozrodczym jedynie w przypadku, jeśli stosują oni skuteczną antykoncepcję.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn**

Morfina może wpływać na poziom koncentracji i szybkość reakcji na bodźce w takim stopniu, że zdolność uczestniczenia w ruchu komunikacyjnym lub obsługi maszyn może być zaburzona lub wykluczona.

Jest to szczególnie istotne na początku leczenia, w sytuacji zwiększania dawki oraz przy zamianie leków opioidowych, jak również gdy produkt stosowany jest łącznie z alkoholem lub lekami uspokajającymi. Ocena sytuacji w każdym indywidualnym przypadku, powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego leczenie. Jeśli leczenie jest ustabilizowane zakaz prowadzenia samochodu nie jest konieczny wymagany.

## **4.8 Działania niepożądane**

W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich występowania:

|                |                                                                |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Bardzo często  | $\geq 1/10$                                                    |
| Często         | $\geq 1/100 - < 1/10$                                          |
| Niezbyt często | $\geq 1/1000 - < 1/100$                                        |
| Rzadko         | $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$                                    |
| Bardzo rzadko  | $< 1/10\ 000$                                                  |
| Nieznana       | częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych |

### Zaburzenia układu immunologicznego

|          |                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------|
| Często   | Reakcje nadwrażliwości                                |
| Nieznana | Reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne |

### Zaburzenia endokrynologiczne

|               |                                                                                               |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bardzo rzadko | Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw dominujący: hiponatremia) |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| Często | Zmniejszony apetyt aż do utraty apetytu |
|--------|-----------------------------------------|

### Zaburzenia psychiczne

Morfina może powodować różnorodne psychiczne działania niepożądane, których ciężkość i charakter zmienia się w indywidualnych przypadkach (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia)

|               |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bardzo często | Zmienność nastroju, głównie euforia ale też obniżenie nastroju                                                                                                                                                                                            |
| Często        | Zmiany poziomu aktywności (zazwyczaj obniżenie, ale też podwyższony poziom aktywności lub stany pobudzenia), bezsenność, zmiany czynności poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, zaburzenia percepcji i (lub) halucynacje, stan splątania) |
| Bardzo rzadko | Uzależnienie psychiczne (patrz też punkt 4.4), obniżone libido                                                                                                                                                                                            |

#### Zaburzenia układu nerwowego

|               |                                                                                                                          |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Często        | Bóle głowy, zawroty głowy, senność                                                                                       |
| Bardzo rzadko | Napady drgawkowe, drżenie, niekontrolowane ruchy mięśni. Przeczulica bólowa (hiperalgezia) lub allodynia (patrz pkt 4.4) |
| Nie znana     | Sedacja zależna od dawki, omdlenie, parestezje                                                                           |

#### Zaburzenia oka

|               |                                                   |
|---------------|---------------------------------------------------|
| Bardzo często | Zwężenie źrenic                                   |
| Bardzo rzadko | Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs |

#### Zaburzenia ucha i błędnika

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| Nie znana | Zawrót głowy pochodzenia błędnikowego |
|-----------|---------------------------------------|

#### Zaburzenia serca

|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| Niezbyt często | Tachykardia, bradykardia            |
| Nie znana      | Kołatanie serca, niewydolność serca |

#### Zaburzenia naczyńiowe

|                |                                                                  |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| Niezbyt często | Istotne klinicznie obniżenie i podwyższenie ciśnienia tętniczego |
| Nie znana      | Zaczerwienienie na twarzy                                        |

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

|               |                                                                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rzadko        | Skurcz mięśni oskrzeli                                                                                                                          |
| Bardzo rzadko | Duszność                                                                                                                                        |
| Nie znana     | Zmniejszony odruch kaszlu, depresja oddechowa (zależna od dawki), obrzęk płuc pochodzenia nie sercowego w wyniku pośpiesznego zwiększania dawki |

#### Zaburzenia żołądka i jelit

|               |                                                                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bardzo często | Zaparcia (podczas długotrwałego leczenia)                                                                            |
| Często        | Nudności, wymioty (szczególnie na początku leczenia), niestrawność, zaburzenia smaku                                 |
| Rzadko        | Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych lub zapalenie trzustki                                                   |
| Bardzo rzadko | Niedrożność jelit, bóle brzucha. Zmiany w uzębieniu, jednak dokładny związek z leczeniem morfiną nie został ustalony |
| Nie znana     | Suchość w jamie ustnej (zależna od dawki)                                                                            |

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

|               |                                            |
|---------------|--------------------------------------------|
| Rzadko        | Kolka żółciowa                             |
| Bardzo rzadko | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

|               |                                         |
|---------------|-----------------------------------------|
| Często        | Nadmierne pocenie się, pokrzywka, świąd |
| Bardzo rzadko | Inne wysypki, takie jak osutka          |

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

|               |                                  |
|---------------|----------------------------------|
| Bardzo rzadko | Skurcze mięśni, sztywność mięśni |
|---------------|----------------------------------|

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| Często | Zaburzenia w oddawaniu moczu |
| Rzadko | Kolka nerkowa                |

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| Bardzo rzadko | Zaburzenia erekcji, brak miesiączki |
|---------------|-------------------------------------|

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

|                |                                                            |
|----------------|------------------------------------------------------------|
| Niezbyt często | Złe samopoczucie                                           |
| Rzadko         | Uzależnienie fizyczne objawiające się zespołem odstawienia |
| Bardzo rzadko  | Oslabienie ogólne, dreszcze, obrzęk obwodowy               |
| Nie znana      | Męczliwość, tolerancja na lek                              |

### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy przedawkowania morfiny*

Ponieważ wrażliwość na morfinę jest różna w każdym indywidualnym przypadku, objawy zatrucia mogą wystąpić u dorosłych pacjentów po podaniu pojedynczej dawki odpowiadającej dawce około 30 mg morfiny podanej podskórnie lub dożylnie. Jednakże u pacjentów z bólem nowotworowym wartości te są często przekraczane bez wywoływania jakichkolwiek działań niepożądanych.

Zatrucie opioidem charakteryzuje się tzw. triadą objawów: zwężonymi źrenicami, depresją ośrodka oddechowego i śpiączką. O ile początkowo źrenice mają rozmiar główki od szpilki wraz z postępującym niedotlenieniem narządów i tkanek rozszerzają się. Akcja oddechowa jest znacznie spowolniona (do 2-4 oddechów na minutę). U pacjenta rozwija się wtedy sinica.

Przedawkowanie morfiny skutkuje sennością i stuporem o różnym nasileniu, aż do śpiączki. Ciśnienie krwi najpierw utrzymuje się na normalnym poziomie, ale następnie gwałtownie obniża się. Pogłębiający się spadek ciśnienia krwi może prowadzić do wstrząsu. Mogą wystąpić tachykardia, bradykardia i rabdomioliza. Obniża się temperatura ciała. Mięśnie szkieletowe wiotczą, sporadycznie może wystąpić skurcz uogólniony, szczególnie u dzieci. Zgon jest zazwyczaj spowodowany niewydolnością oddechową lub powikłaniami takimi jak obrzęk płuc.

#### *Leczenie przedawkowania morfiny*

U pacjentów nieprzytomnych, z zatrzymaną akcją oddechową zaleca się respirację, intubację oraz dożylnie podanie antagonisty opioidowego (np. 0,4 mg naloksonu dożylnie). Jeśli występuje niewydolność oddechowa, podawanie indywidualnie dobranej dawki należy powtórzyć 1-3 razy, w odstępach trzuminutowych, aż do uzyskania prawidłowej częstości oddechów i odpowiedzi pacjenta na stymulację bólową.

Konieczny jest ścisły nadzór nad pacjentem (przez co najmniej 24 godziny), ponieważ działanie antagonistów opioidowych jest krótsze niż działanie morfiny. W konsekwencji możliwy jest nawrót niewydolności oddechowej.

Jednorazowa dawka antagonisty opioidowego u dzieci wynosi 0,01 mg/kg m.c.

Dodatkowo może być konieczne zastosowanie działań zabezpieczających przed utratą ciepła i objętości płynów.

W uzasadnionych przypadkach może być celowe zastosowanie płukania żołądka.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy opium.

Kod ATC: N02AA01.

Morfina jest narkotycznym lekiem przeciwbólowym, wybiórczym agonistą receptorów opioidowych (silny agonista receptorów *mi*, słabszy receptorów *kappa* i *delta*).

#### Działanie na ośrodkowy układ nerwowy:

Działając na ośrodkowy układ nerwowy ma silne działanie przeciwbólowe i wprowadza w stan uspokojenia polekowego (co objawia się przez np. ospałość).

Morfina wykazuje również działanie depresyjne na ośrodki oddechowy i kaszlowy w rdzeniu przedłużonym. Efekt przeciwkaszlowy można osiągnąć poprzez podanie mniejszej niż zwykle dawki leku zalecaney przy znoszeniu bólu.

Morfina powoduje zwężenie źrenic nawet w zupełnej ciemności. Żrenica szpileczkowata jest objawem przedawkowania, ale nie jest typowym objawem danej choroby (ten sam objaw charakteryzujący różne choroby). Rozszerzenie źrenicy rzadziej niż zwężenie może być widoczne przy niedotlenieniu narządów i tkanek, a nie przy przedawkowaniu morfiny.

#### Działanie na żołądek, jelita i inne mięśnie gładkie:

Morfina zwiększa napięcie mięśni gładkich (z wyjątkiem mięśni gładkich naczyń krwionośnych i macicy). Powoduje skurcz odźwiernika opóźniając opróżnianie żołądkowe. Wzrost napięcia mięśni okrężnych jelit prowadzi do zahamowania czynności propulsywnej i występowania zaparć spastycznych. Morfina kurczy zwieracz Oddiego i powoduje wzrost ciśnienia w drogach żółciowych. Silnie kurczy zwieracz pęcherza moczowego i mięśniówkę gładką dróg moczowych.

#### Działanie na układ sercowo-naczyniowy:

Morfina może spowodować uwalnianie histaminy z lub bez udziału rozszerzania naczyń obwodowych. Objawami uwalniania histaminy i (lub) rozszerzenia naczyń obwodowych są: świąd, zaczerwienienie się, czerwone oczy, pocenie się, i (lub) niedociśnienie ortostatyczne.

#### Działanie na układ hormonalny:

Opioidy mogą wpływać na funkcjonowanie osi wzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i osi wzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Niektóre objawy to wzrost stężenia prolaktyny a także obniżenie poziomu kortyzolu i testosteronu we krwi. Kliniczne objawy mogą wywodzić się z tych zmian.

#### Inne farmakologiczne rezultaty:

Badania *in vitro* i na zwierzętach wskazują na różne skutki oddziaływania naturalnie występujących opioidów, takich jak morfina, na składowe układu immunologicznego. Kliniczne znaczenie tych spostrzeżeń jest nieznane.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym morfina wchłania się względnie szybko – przeważnie w górnym odcinku jelita cienkiego i w małym stopniu również w żołądku. Niska bezwzględna biodostępność (20-40%) spowodowana jest przedłużonym efektem pierwszego przejścia. Po podaniu jednorazowym maksymalne stężenie w surowicy pojawia się po 10-30 min.

Około 20-35% morfiny wiąże się z białkami osocza, głównie z frakcją albumin.

Objętość dystrybucji morfiny wynosi 1,0-4,7 l/kg po podaniu dożylnym dawki pojedynczej 4-10 mg.

Dobrze przenika do tkanek, słabo do ośrodkowego układu nerwowego (współczynnik rozdziału około 0,4) i nie wykazuje tendencji do kumulacji w ustroju. U dzieci penetracja do ośrodkowego układu nerwowego jest znacznie bardziej nasiloną niż u dorosłych. Wysokie stężenie tkankowe obserwowano w wątrobie, nerkach, układzie żołądkowo-jelitowym oraz w mięśniach.

Morfina metabolizowana jest głównie w wątrobie, jak również w nabłonku jelita. Kluczowym etapem jest glukuronidacja fenolowych grup hydroksylowych przez wątrobową UDP glukuronosyltransferazę oraz N-demetylacja.

Głównym i najważniejszym metabolitem jest morfino-3-glukuronian oraz, w mniejszym stopniu, morfino-6-glukuronian. Ponadto powstają koniugaty siarczanowe i metabolity oksydacyjne, takie jak normorfina, tlenek N-morfiny i morfina hydroksylowana w pozycji 2. Okres półtrwania glukuronianów jest znacznie dłuższy niż wolnej morfiny. Morfino-6-glukuronian jest biologicznie czynny. Wydaje się prawdopodobne, że obserwowany wydłużony efekt działania morfiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być spowodowane przez te metabolity.

Okres półtrwania morfiny w fazie eliminacji podlega dużym indywidualnym wahaniom. Średnie wartości po podaniu pozajelitowym wahają się pomiędzy 1,7 a 4,5 h, chociaż sporadycznie obserwowano też wartości około 9 godzin. Po podaniu doustnym lub parenteralnym, około 80% przyjętej dawki jest oznaczane w moczu (10% w postaci niezmienionej, 4% jako normorfina i 65% jako glukuroniany, stosunek morfino-3-glukuronianu do morfino-6-glukuronianu wynosi 10:1). Około 10% glukuronianów morfiny jest wydalone z żółcią, wraz z kałem.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas długotrwałego stosowania wrażliwość ośrodkowego układu nerwowego na morfinę zmniejsza się. Efekt przyzwyczajania może wyrażać się w tym, że tolerowane są tak wysokie dawki, które w innej sytuacji, po pierwszym podaniu, mogłyby wywołać depresję ośrodka oddechowego. Działanie euforyczne morfiny odpowiada za przypisane produktowi ryzyko rozwoju uzależnienia psychicznego (patrz także punkt 4.4).

Istnieją dane sugerujące działanie klastogenne morfiny, dotyczące również komórek gamet. Dlatego należy uznać morfinę za środek mutageny i działania takiego można się spodziewać także u ludzi.

Morfina powinna być podawana wyłącznie osobom stosującym skuteczną antykoncepcję.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym morfiny.

Eksperymenty na zwierzętach wskazują na potencjalne szkodliwe działanie na rozwój potomstwa podczas ciąży (wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego, opóźnienie rozwoju, atrofia jąder, zmiany w układach neurotransmiterów i zmiany w zachowaniu, uzależnienie). Dodatkowo, u różnych gatunków zwierząt morfina wykazywała wpływ na zachowania seksualne samców oraz płodność samic.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sevredol 10 mg tabletki powlekane

Laktoza bezwodna

Skrobia kukurydziana  
Powidon (K25)  
Talk  
Magnezu stearynian  
Opadry 06B20843 (hypromeloza (5cps), hypromeloza (15cps), makrogol 400, tytanu dwutlenek (E 171), błękit brylantowy (E133)).

Sevredol 20 mg tabletki powlekane

Laktoza bezwodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon (K25)  
Talk  
Magnezu stearynian  
Hypromeloza (5cps)  
Hypromeloza (15cps)  
Makrogol 400  
Opaspray M-1-5503 Pink (hypromeloza (5cps), żółcień pomarańczowa (E 110), erytrozyna (E127), tytanu dwutlenek (E171))

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

**6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Sevredol 10 mg tabletki powlekane:

20 szt. – 2 blistry po 10 tabletek  
30 szt. – 3 blistry po 10 tabletek  
60 szt. - 6 blistrów po 10 tabletek  
20 szt. i 56 szt. - pojemniki polietylenowe

Sevredol 20 mg tabletki powlekane:

20 szt. – 2 blistry po 10 tabletek  
30 szt. – 3 blistry po 10 tabletek  
60 szt. - 6 blistrów po 10 tabletek  
20 szt. i 56 szt. - pojemniki polietylenowe

Blistry z folii PVC/PVDC/Al. lub pojemnik PP z pokrywką PE w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Norpharma A/S

Slotsmarken 15  
DK- 2970 Hørsholm  
Dania

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sevredol 10 mg: 8826

Sevredol 20 mg: 8827

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23.06.2001, 25.04.2006, 07.03.2007, 03.12.2008, 15.03.2011, 28.03.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**