

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 powlekana

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 młodzież w wieku powyżej 12 lat:

10 mg (1 tabletki 10 mg lub pół tabletki 20 mg)

lub 20 mg siarczanu morfiny (1 tabletki 20 mg lub 2 tabletki 10 mg)

co 4 godziny.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

5mg (pół tabletki 10 mg)
lub 10 mg siarczanu morfiny (1 tabletki 10 mg lub pół tabletki 20 mg)
co 4 godziny.

Dzieci w wieku od 3 do 5 lat:

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

Nasilenie bólu 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 oraz pacjenci w ogólnie złym stanie zdrowia

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 produktu Sevredol 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. okołoperacyjnemu, blokada splotu nerwowego), dawka powinna być ustalona powtórnie na podstawie ponownego pomiaru natężenia bólu.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Produkt Sevredol stosuje się doustnie.

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 zdecyduje lekarz w oparciu o stopień natężenia bólu u pacjenta. Jeśli to konieczne, dokona zmiany leku na bardziej odpowiednią formę leczenia. 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 porażenna jelit lub podejrzenie niedrożności porażennej jelit
- zespół ostrego brzucha
- ostre choroby wątroby
- niekontrolowane drgawki

- równoczesne stosowanie z inhibitorami MAO i w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO
- karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachować szczególną ostrożność podając Sevredol w przypadku:

- uzależnienia od opioidów,
- występowania zaburzeń świadomości,
- występowania zaburzeń czynności ośrodka oddechowego i czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń,
- hamowania czynności oddechowej,
- ciężkiej postaci 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
- kolki nerkowej,
- zaburzeń czynności dróg żółciowych,
- stanu zapalnego jelit lub występowania niedrożności mechanicznej jelit,
- guza chromochłonnego,
- zapalenia trzustki,
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- niedoczynności tarczycy,
- padaczki lub zwiększonej skłonności do drgawek,
- ciężkiej astmy oskrzelowej,
- zaawansowanej (ciężkiej) przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

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 alkoholu lub leków.

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 zabiegu operacyjnym - produkt nie jest zalecany przed operacją oraz przez 24 godziny po operacji.

Produkt 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 wtedy zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku na inny opioid.

U pacjentów z epilepsją w wywiadzie 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 20 mg nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 6 lat i może nie być właściwy dla dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na zbyt wysoką zawartość substancji czynnej w tabletkach względem zapotrzebowania na morfinę w tej grupie wiekowej.

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 powoduje zaparcia – z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparcia.

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 produktami leczniczymi 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 przeciwocholinergicznym (np. leki psychotropowe, leki przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki przeciw chorobie Parkinsona) mogą nasilać niepożądane antycholinergiczne 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.
- 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.

Zastosowanie z inhibitorami MAO – patrz punkt 4.3.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania u kobiet będących w ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Siarczan morfiny przenika przez łożysko, hamuje czynność skurczową macicy. U noworodków, których matki otrzymywały przez dłuższy okres ciąży opioidowe środki przeciwbólowe mogą wystąpić objawy zespołu odstawienia.

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 produkt 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 i obsługiwanie maszyn

Morfina może wpływać na poziom koncentracji i szybkość reakcji na bodźce w takim stopniu, że zdolność uczestnictwa w ruchu komunikacyjnym lub obsługiwanie 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.

4.8 Działania niepożądane

W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich 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	$< 1/10\ 000$
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości
Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH (zespół SIADH; objaw wiodący : 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)
Nieznana	Dysforia

Zaburzenia układu nerwowego

Często	Bóle głowy, zawroty głowy, senność, niekontrolowane skurcze mięśni
Niezbyt często	Napady drgawkowe, wzmożone napięcie, parestezje, omdlenia
Bardzo rzadko	Drżenie
Nieznana	Przeuczulica bólowa (hiperalgezia) lub allodynia (patrz pkt. 4.4)

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs
Nieznana	Zwężenie źrenic

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
----------------	--

Zaburzenia serca

Niezbyt często	Tachykardia, bradykardia
Nieznana	Kołatanie serca, niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	Istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, istotne klinicznie podwyższenie ciśnienia tętniczego, zaczerwienienie twarzy
----------------	---

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Obrzęk płuc pochodzenia niesercowego (również w wyniku pośpiesznego zwiększania dawki), skurcz mięśni oskrzeli, depresja oddechowa
Bardzo rzadko	Duszność
Nieznana	Zmniejszony odruch kaszlu

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	Zaparcia (podczas długotrwałego leczenia), nudności
Często	Wymioty (szczególnie na początku leczenia), bóle brzucha, jadłowstręt (anoreksja), suchość w ustach
Niezbyt często	Niedrożność jelit, niestrawność, zaburzenia smaku
Rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych lub zapalenie
Bardzo rzadko	Zmiany w uzębieniu, jednak dokładny związek z leczeniem morfiną nie został ustalony

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Kolka żółciowa
Nieznana	Ból pęcherzyka żółciowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często	Nadmierne pocenie się, wysypka
Niezbyt często	Pokrzywka
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
Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
Rzadko	Kolka nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko	Zaburzenia erekcji, brak miesiączki
Nieznana	Obniżone libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Stany osłabienia, świąd
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
Rzadko	Uzależnienie fizyczne objawiające się zespołem odstawienia
Bardzo rzadko	Dreszcze
Nieznana	Tolerancja na lek

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 podejrzewanie działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL- 02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie morfiny może prowadzić do depresji ośrodka oddechowego, zwężenia źrenic, senności aż do stuporu lub śpiączki, rabdomiolizy aż do niewydolności nerek, zwiótczenia mięśni szkieletowych, bradykardii, niedociśnienia tętniczego, a nawet zgonu.

Objawy przedawkowania morfiny

Przedawkowanie może objawiać się płytkim oddechem, sennością pogłębiającą się nawet do śpiączki, zwężonymi źrenicami, zwiótczeniem mięśni, bradykardią, niedociśnieniem, a nawet śmiercią. Zgon jest zazwyczaj spowodowany niewydolnością oddechową lub powikłaniami takimi jak obrzęk płuc.

Leczenie przedawkowania morfiny

Po przedawkowaniu należy udrożnić drogi oddechowe i zapewnić oddech kontrolowany. Antagoniści receptorów opioidowych są specyficznym antidotum na przedawkowanie leków opioidowych. Może być wymagane podanie we wstrzyknięciu dożylnym naloksonu w dawce 0,4 mg i w razie potrzeby powtarzanie tej dawki w odstępach 2-3 minut lub podania we wlewie dożylnym roztworu 2 mg naloksonu w 500 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% dekstrozy (0,004 mg/ml). Jednorazowa dawka antagonisty opioidowego u dzieci wynosi 0,01 mg/kg m.c.

Nalokson należy podawać z szybkością odpowiadającą wcześniej podanej jednorazowej dawce, ponadto szybkość wlewu należy uzależnić od reakcji pacjenta. 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.

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

Nie należy podawać naloksonu w przypadku braku klinicznie istotnej depresji krążeniowej lub oddechowej, wtórnej 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 przerwanie działania opioidu może wywołać ostry zespół odstawienia. 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 silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, wybiórczym agonistą receptorów opioidowych (silny agonista receptorów *mi*, słabszy receptorów *kappa* i *delta*).

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy:

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

Głównym działaniem terapeutycznym morfiny jest działanie przeciwbólowe i uspokajające (t.j. nasenne oraz zmniejszające poziom lęku.

Morfina powoduje depresję oddechową przez bezpośrednie oddziaływanie na ośrodki oddechowe w rdzeniu przedłużonym.

Morfina hamuje odruch kaszlu poprzez bezpośredni wpływ na ośrodek kaszlu w rdzeniu

przedłużonym. Efekt przeciwkaszlowy może wystąpić podczas stosowania dawek mniejszych niż wymagane do zniesienia bólu.

Morfina powoduje zwężenie źrenic nawet w zupełnej ciemności. Źrenice szpileczkowate są objawem przedawkowania opioиду, ale nie jest objawem typowym tylko dla tego stanu (np. uszkodzenia mostu pochodzenia krwotocznego lub niedokrwienne mogą dawać podobny objaw). Niedotlenienie narządów i tkanek w wyniku przedawkowania morfiny może być manifestowane raczej rozszerzeniem źrenic niż ich zwężeniem.

Działanie na żołądek, jelita i inne mięśnie gładkie:

Morfina powoduje zmniejszenie czynności motorycznych poprzez zwiększenie napięcia mięśni gładkich odźwiernika i dwunastnicy. Trawienie pokarmu w jelicie cienkim jest opóźnione, a skurcze propulsywne są osłabione. Propulsywne ruchy perystaltyczne w jelicie grubym są zmniejszone, podczas gdy napięcie mięśni wzrasta do punktu skurczu skutkującego wystąpieniem zaparcia. Morfina powoduje skurcz zwieracza Oddiego i wzrost ciśnienia w drogach żółciowych. Silnie kurczy również zwieracz pęcherza moczowego i mięśniówkę gładką dróg moczowych.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy:

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

Działanie na układ hormonalny:

Opioidy mogą wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza i osi podwzgórze – przysadka - gonady. Objawy obejmują m.in. wzrost stężenia prolaktyny, a także obniżenie poziomu kortyzolu i testosteronu we surowicy. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

Inne działania farmakologiczne:

Badania *in vitro* i na zwierzętach wskazują na różne skutki oddziaływania naturalnych 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 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.

Dobrze przenika do tkanek (wysokie stężenie tkankowe obserwowano w wątrobie, nerkach, układzie żołądkowo-jelitowym oraz w mięśniach), 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.

Morfina doustna w znacznym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, co wiąże się z niższą biodostępnością leku niż w przypadku dożylnego lub domięśniowego podania analogicznej dawki. Morfina podlega glukuronidacji do czynnych metabolitów: morfino-3-glukuronianu (M3G) oraz w mniejszym stopniu do morfino-6-glukuronianu (M6G). Okres półtrwania glukuronianów jest znacznie dłuższy niż wolnej morfiny. Oprócz wątroby morfina metabolizowana jest również w nerkach i w błonie śluzowej jelita. Metabolizm u dzieci powyżej 3 roku życia nie różni się istotnie od metabolizmu u dorosłych.

Obydwa metabolity są usuwane z ustroju przez nerki w 85%, w 9 - 12% w niezmienionej postaci, w 7 - 10% z żółcią. Wydaje się prawdopodobne, że obserwowany wydłużony efekt działania morfiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być spowodowany przez te metabolity.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych mających na celu ocenę potencjału mutagennego morfiny. W dostępnej literaturze zgromadzono dowody wskazujące na mutagenne działanie morfiny poprzez zwiększanie fragmentacji DNA w ludzkich limfocytach T *in vitro*. Wykazano mutagenne działanie morfiny w warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy. Zgłaszano dodatnie wyniki badań dotyczących indukowania aberracji chromosomowych w spermatydach myszy i w mysich limfocytach. Opublikowane wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że morfina powoduje aberracje chromosomowe w ludzkich leukocytach nie powodując translokacji lub mutacji letalnych u *Drosophila*.

Karcynogenność

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nieklinicznych na zwierzętach mających na celu ocenę rakotwórczego działania morfiny.

Toksyczny wpływ na funkcję rozrodcze

Wyniki opublikowanych badań na samicach szczura, którym podawano dootrzewnowo morfinę w dawce: do 15 mg/kg mc./dobę w okresie poprzedzającym krycie, do 30 mg/kg mc./dobę w czasie ciąży i do 40 mg/kg mc./dobę po porodzie, wykazały zmniejszenie płodności matek, wzrost liczby płodów martwo urodzonych, a u żyjącego potomstwa zaobserwowano zahamowanie wzrostu, objawy odstawienia morfiny oraz zmniejszoną produkcję spermy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sevredol 10 mg tabletki powlekane

Laktoza bezwodna

Skrobia kukurydziana

Powidon (K25)

Talk

Magnezu stearynian

Opadry 06B20843 (niebieska) [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

Opadry 85F240092(różowy) [alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, erytrozyna (E 127), żółcień pomarańczowa (E110), woda oczyszczona].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Norpharma A/S
Frydenlundsvej 30
2950 Vedbæk
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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2001r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 marca 2011r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

