

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevredol, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 197,5 mg laktozy bezwodnej oraz 0,023 mg barwnika żółcień pomarańczowa (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Sevredol 20 mg tabletki powlekana, obustronnie wypukła, w kształcie kapsułki barwy różowej po jednej stronie gładka, po drugiej stronie z linią podziału, napisem „IR” po lewej i „20” po prawej od tej linii.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓLNE 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 (pół tabletki o mocy 20 mg)  
lub 20 mg siarczanu morfiny (1 tabletki 20 mg) co 4 godziny.

*Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:*

10 mg siarczanu morfiny (pół tabletki o mocy 20 mg) co 4 godziny.

Nasilenie bólu może wymagać zwiększenia dawki produktu.

##### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, nerek oraz pacjenci z możliwym przedłużonym pasażem żołądkowo-jelitowym*

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. okołooperacyjnemu, 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, przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki można także podzielić na połowy (równe dawki) wzdłuż kreski dzielącej, jeśli wymaga tego ustalony schemat dawkowania.

#### Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Sevredol 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 Sevredol, 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).

#### Czas trwania leczenia

Produktu Sevredol nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

O czasie trwania leczenia zadecyduje 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.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- ciężka astma oskrzelowa,
- ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem i (lub) hiperkapnią (spowolnienie lub zahamowanie czynności oddechowej),
- niedrożność porażenna jelit lub podejrzenie niedrożności porażennej jelit,
- zespół ostrego brzucha,
- ostre choroby wątroby,

- niekontrolowane drgawki,
- karmienie piersią.

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

Zachować szczególną ostrożność podając produkt Sevredol w przypadku:

- uzależnienia od opioidów (patrz poniżej),
- poważnego upośledzenia funkcji oddechowej,
- uzależnienia od leków i nadużywania substancji i (lub) alkoholu w wywiadzie ze względu na profil nadużywania (patrz poniżej),
- w przypadku tolerancji, uzależnienia fizycznego i odstawienia leku (patrz poniżej)
- zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*)
- występowania zaburzeń czynności ośrodka oddechowego i czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń,
- hamowania czynności oddechowej,
- depresji oddechowej (patrz poniżej),
- centralny bezdechu sennego (patrz poniżej),
- ciężkiej postaci serca płucnego,
- pacjentów z urazem głowy, zmianami wewnątrzczaszkowymi lub zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym,
- występowania zaburzeń świadomości o nieznanym pochodzeniu,
- 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,
- ciężkiego zaburzenia wątroby,
- niedoczynności tarczycy,
- padaczki lub zwiększonej skłonności do drgawek,
- stosowania jednoczesnego inhibitorów monoaminoksydazy (MAOIs) lub w okresie 2 tygodni od zaprzestania stosowania MAOIs (patrz poniżej i punkt 4.5),
- podawania jednoczesnego leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz poniżej i punkt 4.5),
- zaparcia.

##### Depresja oddechowa

Depresja ośrodka układu oddechowego stanowi pierwotne ryzyko w przypadku przedawkowania opioidów.

##### Zaburzenia oddychania podczas snu

Sevredol może powodować zaburzenia oddychania podczas snu, takie jak centralny bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu CBS, ang. central sleep apnoea) oraz hipoksemię (niski poziom tlenu we krwi). Objawy mogą obejmować przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne przebudzenia z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy te objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w stopniu zależnym od dawki. Opioidy mogą również powodować pogorszenie istniejącego wcześniej bezdechu sennego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki dobowej opioidu.

##### Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), 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 wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć inne leczenie.

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.

#### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych

Należy zachować ostrożność stosując morfinę jednocześnie z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie produktu Sevredol 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 Sevredol 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).

#### Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

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

Wielokrotne stosowanie produktu Sevredol 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 Sevredol 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 Sevredol 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.

U pacjentów z epilepsją w wywiadzie morfina może obniżać próg drgawkowy.

### Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. acute chest syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

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

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.

### Doustna terapia przeciwplatek inhibitorami P2Y<sub>12</sub>

W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorami P2Y<sub>12</sub> i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorami P2Y<sub>12</sub> (patrz punkt 4.5).

### Inhibitory monoaminooksydazy (MAOIs ang. monoamine oxidase inhibitors)

Morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory MAO lub w okresie 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO.

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

### 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.

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

### Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny

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 w surowicy. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

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).

Morfina powoduje zaparcia – z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparcí (patrz 4.5 i 4.8).

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 4.5).

Stosowanie produktu Sevredol może dać pozytywny wynik podczas kontroli dopingowej. Używanie tego produktu jako środka dopingującego może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

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

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

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy rozważyć następujące interakcje tego produktu:

- leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne: Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4),
- morfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, ale nie ograniczają się do: innych leków opioidowych, leków przeciwłękowych, leków uspokajających lub nasennych (w tym benzodiazepin i innych leków uspokajających), leków przeciwpadaczkowych (w tym gabapentynoidów, np. pregabalina) leków do znieczulenia ogólnego (w tym barbituranów), leków przeciwpsychotycznych (w tym fenotiazyny), leków przeciwdepresyjnych, gabapentyny, leków przeciwwymiotnych działające ośrodkowo i alkoholu. Jeśli leki te zostaną przyjęte w połączeniu ze zwykłymi dawkami morfiny, mogą wystąpić interakcje powodujące depresję czynności układu oddechowego, hipotensję, głęboką sedację, śpiączkę lub śmierć,,
- Morfina nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami MAO lub w okresie 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO – patrz punkt 4.4.
- leki o działaniu przeciwcholinergicznym (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),
- u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwplatekową inhibitorem P2Y<sub>12</sub>. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną ruchliwością przewodu pokarmowego i dotyczyć innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitora P2Y<sub>12</sub> u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę i inhibitor P2Y<sub>12</sub> (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie hamowanie P2Y<sub>12</sub> uznaje się za kluczowe, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y<sub>12</sub>,
- 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.

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

##### Ciąża

Nie zaleca się stosowania u kobiet w czasie 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). Morfina siarczan przenika przez łożysko, hamuje czynność skurczową macicy. Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

##### Poród

Morfina może wydłużać lub skracać czas trwania porodu. Noworodki, których matki otrzymywały opioidowe środki przeciwbólowe (m.in. morfiny siarczan) podczas porodu powinny być monitorowane w kierunku objawów depresji ośrodka oddechowego lub zespołu odstawiennego i jeśli to konieczne, należy zastosować właściwy produkt będący antagonistą opioidowym.

##### Karmienie piersią

Morfina przenika 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

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania). 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 ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Niezbyt często            reakcje nadwrażliwości  
Częstość nieznana        reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

### **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 od leku (patrz też punkt 4.4)  
Częstość nieznana        dysforia

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często                      bóle głowy, zawroty głowy, senność, niekontrolowane skurcze mięśni, nadmierna potliwość

Niezbyt często            napady drgawkowe, wzmożone napięcie, parestezje, omdlenia  
Bardzo rzadko            drżenie

Częstość nieznana        przeczulica bólowa (hiperalgezia) lub allodynia (patrz punkt. 4.4),

### **Zaburzenia oka**

Niezbyt często            osłabienie widzenia  
Bardzo rzadko            niewyraźne widzenie, podwójne widzenie i oczopląs  
Częstość nieznana        zwężenie źrenic

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często            zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

### **Zaburzenia serca**

Niezbyt często            tachykardia, bradykardia  
Częstość 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

Częstość nieznana        zmniejszony odruch kaszlu, centralny bezdechu sennego

### **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 trzustki
Bardzo rzadko	zmiany w uzębieniu, jednak dokładny związek z leczeniem morfiną nie został ustalony
Częstość nieznana	zapalenie trzustki

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana	kolka żółciowa ,skurcz zwieracza Oddiego

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często	nadmierne pocenie się, wysypka
Niezbyt często	pokrzywka
Bardzo rzadko	inne wysypki, takie jak osutka
Częstość nieznana	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

#### **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**

Częstość nieznana	brak miesiączki, obniżone libido, zaburzenia erekcji
-------------------	--

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często	stany osłabienia, astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, świąd
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Bardzo rzadko	dreszcze
Częstość nieznana	tolerancja na lek, uzależnienie fizyczne objawiające się zespołem odstawiennym (abstynencyjnym) (patrz punkt. 4.4), noworodkowy zespół odstawienia leku

#### Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Wielokrotne stosowanie produktu Sevredol może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia może być różne w zależności od czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami u danego pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### Tolerancja, uzależnienie fizyczne i zespół odstawienny

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na lek i może być konieczne stosowanie większych dawek w celu utrzymania kontroli bólu. Długotrwałe podawanie tego produktu może prowadzić do uzależnienia fizycznego i może wystąpić zespół odstawienny. Po nagłym przerwaniu leczenia. W przypadku, gdy pacjent nie wymaga już leczenia morfiną, może być zalecane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawiennym. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia 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 podejrzewanie działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 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**

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, zachłystowym zapaleniem płuc, zwężonymi źrenicami, zwiótczeniem mięśni, bradykardią, niedociśnieniem, a nawet śmiercią.

Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci.

#### *Leczenie przedawkowania morfiny*

Po przedawkowaniu należy udrożyć 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 w infuzji dożylny 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 infuzji 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.

W uzasadnionych przypadkach może być celowe zastosowanie płukania żołądka.

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.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne 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 (tj. 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 opioidu, ale nie jest objawem typowym tylko dla tego stanu (np. uszkodzenia mostu pochodzenia krwotocznego lub niedokrwiennego 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

rozdziálu 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. Farmakokinetyka morfiny ma charakter liniowy w szerokim zakresie dawek. 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 rozrodczą

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach. 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 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 (E127), 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**

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

Opakowanie zawiera 20, 30 lub 60 tabletek powlekanych w blisterach po 10 tabletek.  
Pojemnik polietylenowy zawiera 20 lub 56 tabletek.

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**

Mundipharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
2950 Vedbæk  
Dania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8827

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2001 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 marca 2011 r.

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

05/2024