

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sevredol 10 mg filmsko obložene tablete

Sevredol 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sevredol 10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg morfinijevega sulfata, kar ustreza 7,5 mg morfina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 207,50 mg brezvodne laktoze.

Sevredol 20 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg morfinijevega sulfata, kar ustreza 15 mg morfina.

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 197,50 mg brezvodne laktoze in 0,023 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Sevredol 10 mg filmsko obložene tablete

Modra, bikonveksna tableta v obliki kapsule z zarezo na eni strani.

Na levi strani tablete je oznaka IR, na desni številka 10.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Sevredol 20 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, bikonveksna tableta v obliki kapsule z zarezo na eni strani.

Na levi strani tablete je oznaka IR, na desni številka 20.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sevredol je indicirano za lajšanje hudih bolečin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Sevredol moramo prilagoditi jakosti bolečine in občutljivosti posameznega bolnika.

Spodnja preglednica prikazuje priporočeno odmerjanje za otroke in odrasle, ki temelji na enkratnem odmerku od 0,2 mg do 0,3 mg morfinijevega sulfata na kg telesne mase.

Odmerek (enkratni in celodnevni) se viša do želenega učinka.

Sevredol 10 mg

Starost in (telesna masa)	Enkratni odmerek
otroci 6-12 let (20-40 kg)	½-1 tableta, kar ustreza 5-10 mg morfinijevega sulfata
mladostniki 12-16 let (40-50 kg)	1-2 tableti, kar ustreza 10-20 mg morfinijevega sulfata
mladostniki > 16 let in odrasli	1-6 tablet, kar ustreza 10-60 mg morfinijevega sulfata

Sevredol 20 mg

Starost in (telesna masa)	Enkratni odmerek
mladostniki 12-16 let (40-50 kg)	½-1 tableta, kar ustreza 10-20 mg morfinijevega sulfata
mladostniki > 16 let in odrasli	½-3 tablete, kar ustreza 10-60 mg morfinijevega sulfata

Po potrebi se lahko enkratni odmerek ponovno vzame po 4-6 urah.

Največji dnevni odmerek ne sme preseči 4-kratne do 6-kratne količine enkratnega odmerka.

Če so potrebni višji odmerki, je treba razmisliti o uporabi druge zdravilne učinkovine ustrezne jakosti, lahko kot alternativa ali pa kot dopolnilo zdravlilu Sevredol 10 mg in Sevredol 20 mg.

Jetrna ali ledvična okvara

Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro in v primeru suma na upočasnjen prehod skozi prebavni trakt, je treba zdravlilo Sevredol odmerjati še posebej previdno.

Starejši bolniki

Starejši bolniki (75 let in več) in bolniki v splošno slabi fizični kondiciji se lahko na morfin odzovejo bolj občutljivo. Pri prilagajanju odmerka je zato potrebna večja pozornost in/ali daljši interval med posameznimi odmerki. Po potrebi lahko preidemo na nižjo jakost zdravila Sevredol.

Posebna navodila za prilagajanje odmerka

Pri prvem prilagajanju odmerka se lahko uporabi farmacevtske oblike z nižjo vsebnostjo zdravilne učinkovine, če je mogoče tudi kot dopolnilo k zdravljenju s tabletami s podaljšanim sproščanjem.

Odmerjanje moramo prilagoditi vsakemu posamezniku posebej. V splošnem velja, da je treba dajati najmanjši možen odmerek, ki že ima terapevtski analgetični učinek.

Pri zdravljenju kronične bolečine mora odmerjanje potekati po določenem urniku.

Pri bolnikih, ki so imeli dodatno obliko zdravljenja za odpravo bolečine (npr. operacija, blokada pleksusa), je treba odmerek po posegu ponovno prilagoditi.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete mora bolnik pogoltniti z dovolj tekočine. Tablet ne sme žvečiti, prelomi jih lahko le na mestu zareze na dve enaki polovici, da se zagotovi željen odmerek. Lahko jih vzame s hrano ali brez.

Trajanje zdravljenja

Zdravnik glede na bolečino določi trajanje zdravljenja.

Zdravila Sevredol se ne sme nikoli jemati dalj časa, kot je potrebno. Če je zaradi vrste in resnosti bolezni potrebno daljše zdravljenje, je treba skrbno in v rednih, kratkih intervalih izvajati kontrolo (po potrebi tudi vmesne prekinitve zdravljenja), s katero se ugotovi ali in v kolikšni meri je klinična potreba po zdravlilu še prisotna. Po potrebi je treba preiti na ustrežnejšo farmacevtsko obliko (tablete s podaljšanim sproščanjem). Pri kronični bolečini se je pri odmerjanju priporočljivo držati točno določenega urnika.

Prekinitve zdravljenja

Ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov se lahko sproži odtegnitveni sindrom. Zato je treba pred prekinitvijo odmerek zniževati postopoma.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- ileus
- akutni abdomen

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo dajemo previdno in po potrebi zmanjšamo odmerek pri bolnikih:

- ki so odvisni od opioidov
- ki imajo motnje zavesti
- s prisotno okvaro centra za dihanje in zmanjšano dihalno funkcijo; v določenih primerih se je potrebno uporabiti zdravila popolnoma izogniti
- s hudim cor pulmonale
- s hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo
- s povišanim intrakranialnim tlakom in pri katerih se ne izvaja mehanično umetno dihanje
- s hipotenzijo v povezavi s hipovolemijo
- s hiperplazijo prostate, pri katerih prihaja do zastoja urina (tveganje za rupturo mehurja zaradi retence urina)
- s stenozo urinarnega trakta ali kolikami
- z boleznimi žolčevoda
- z obstruktivnim ali vnetnim obolenjem črevesja
- s feokromocitomom
- s pankreatitisom
- s hipotiroidizmom
- z epilepsijo ali s povečanim tveganjem za nastanek konvulzivnih motenj
- z zlorabo prepovedanih substanc v anamnezi
- s hudo ledvično disfunkcijo
- s hudo bronhialno astmo
- z respiratorno depresijo, ki je tudi največja nevarnost prevelikega odmerjanja opioidov

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil:

Sočasna uporaba zdravila Sevredol in sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s temi pomirjevali namenjeno za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. V primeru odločitve za sočasno predpisovanje zdravila Sevredol in pomirjeval je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce seznaniti s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Odvisnost in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Dolgotrajna uporaba zdravila Sevredol lahko vodi do razvoja tolerance s potrebo po postopno višjih odmerkih za doseganje želenega analgetičnega učinka. Kronična uporaba zdravila Sevredol lahko pripelje do fizične odvisnosti, po nenadni prekinitvi terapije pa se lahko pojavi odtegnitveni sindrom. Tveganje se povečuje s trajanjem uporabe zdravila in z večjimi odmerki. Simptomi se lahko zmanjšajo s prilagoditvijo odmerka ali farmacevtske oblike. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z morfinom, je priporočljivo postopno zniževanje odmerka, da preprečimo odtegnitvene simptome. Za posamezne simptome glejte poglavje 4.8.

Tako kot pri drugih močnih opioidih je tudi pri morfinu možna zloraba. Namerno ga lahko zlorabljajo ljudje s prikritimi ali izraženimi motnjami zasvojenosti. Obstaja možnost razvoja psihične odvisnosti (zasvojenosti) od opioidnih analgetikov, vključno z morfinom, zato je treba zdravilo Sevredol pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog uporabljati zelo previdno.

Zaradi tveganja za pojav ileusa ali respiratorne depresije, ki se pojavljata pogosteje po operacijah, je treba zdravilo Sevredol pred in po operaciji uporabljati previdno.

Zaradi analgetičnega učinka lahko morfin prikrije hude komplikacije v trebušni votlini, kot je na primer predrtje črevesja.

Zlasti pri velikih odmerkih se lahko pojavi hiperalgezija, ki se ne odziva na nadaljnje povečevanje odmerka morfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka morfina ali zamenjava opioidnega zdravila.

Insuficienca nadledvične žleze

Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvične žleze, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi insuficiencie nadledvične žleze lahko vključujejo npr. navzejo, bruhanje, pomanjkanje apetita, utrujenost, oslabelost, omotico ali nizek krvni tlak.

V prisotnosti adrenokortikalne insuficiencie (npr. Addisonova bolezen) je treba nadzorovati koncentracije kortizola v plazmi in ga po potrebi nadomeščati s kortikosteroidi.

Znižane vrednosti spolnih hormonov in zvišane vrednosti prolaktina

Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z nižanimi vrednostmi spolnih hormonov in zvišanimi vrednostmi prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.

Akutni sindrom bolečine v prsih pri bolnikih s srpastocelično boleznijo

Zaradi morebitne povezave med akutnim sindromom bolečine v prsih in uporabo morfina pri bolnikih s srpastocelično boleznijo, ki se zdravijo z morfinom med vazookluzivno krizo, je potrebno skrbno spremljanje simptomov akutnega sindroma bolečine v prsih.

Rifampicin lahko zniža koncentracijo morfina v plazmi. Med zdravljenjem in po zdravljenju z rifampicinom je treba spremljati analgetični učinek morfina in odmere morfina prilagoditi.

Pri zlorabi peroralnih farmacevtskih oblik tako, da se jih uporabi parenteralno, je mogoče pričakovati resne neželene učinke, ki so lahko smrtni.

Zaradi visoke vsebnosti zdravilne učinkovine zdravilo Sevredol 10 mg običajno ni primerno za otroke, ki so mlajši od 6 let, zdravilo Sevredol 20 mg pa ni primerno za otroke, ki so mlajši od 12 let. Zaradi mutagenih lastnosti lahko moški in ženske, ki so v starostnem obdobju za spočetje otroka, uporabljajo morfin samo, če uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Sevredol 10 mg in Sevredol 20 mg vsebujeta brezvodno laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Sevredol 20 mg vsebuje še barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Upoštevati moramo naslednje oblike interakcij:

Sočasna uporaba morfina in drugih zaviralcev osrednjega živčevja, kot so anestetiki, hipnotiki, sedativi, nevroleptiki, barbiturati, antidepressivi, antihistaminiki/antiemetiki, gabapentin, drugi opiodi ali alkohol, lahko okrepi neželene učinke morfina pri njegovem običajnem odmerjanju. To še posebej velja za respiratorno depresijo, globoko sedacijo, hipotenzijo ali celo komo. Zdravila z antiholinergičnimi učinki (npr. psihotropne snovi, antihistaminiki, antiemetiki, zdravila za Parkinsonovo bolezen) lahko okrepijo antiholinergične neželene učinke opiodov (npr. zaprtje, suha usta ali motnje mokrenja).

Pomirjevala, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opiodov in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega učinka na depresijo CŽS povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Cimetidin in druga zdravila, ki vplivajo na jetrno presnovo, lahko povzročijo, kot posledico inhibicije presnove, povečano koncentracijo morfina v plazmi.

Morfin lahko poveča učinek mišičnih relaksantov.

V primerih zdravljenja z zaviralci monoamino-oksidge 14 dni pred uporabo opioda petidina so poročali o življenje-ogrožajočih interakcijah, ki vplivajo na centralni živčni sistem, dihanje in krvni obtok. Teh interakcij tudi za morfin ni mogoče izključiti.

Sočasna uporaba rifampicina lahko oslabi učinek morfina.

Sočasna uporaba morfina in mešanih agonistov/antagonistov kot je pentazocin ni priporočljiva, ker lahko v teh okoliščinah pride do zmanjšanja analgetičnega učinka čistega agonista.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da morfin lahko zmanjša plodnost (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti).

Nosečnost

Pri ljudeh ni zadostnih podatkov, ki bi omogočili oceno teratogenosti. Poročali pa so o možni korelaciji s povečanjem pogostnosti pojava dimeljskih kil. Morfin prehaja skozi placento. Študije na živalih so pokazale na možnost škodljivega učinka na otroka v celotnem času nosečnosti (glejte poglavje 5.3). Morfin se lahko v času nosečnosti uporablja samo, če je korist za mater brez dvoma večja od tveganja za otroka. Zaradi mutagenih lastnosti lahko moški in ženske, ki so v starostnem obdobju za spočetje otroka, uporabljajo morfin samo, če uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko metodo.

Novorojenčke, katerih matere so med nosečnostjo prejemale opioidne analgetike, je treba spremljati glede znakov neonatalnega odtegnitvenega (abstinenčnega) sindroma. Zdravljenje lahko vključuje opioidno zdravilo in podporno oskrbo.

Porod

Morfin lahko podaljša ali skrajša trajanje poroda. Novorojenčke, katerih matere so med porodom jemale opioidne analgetike, moramo nadzorovati zaradi možnosti pojava simptomov respiratorne depresije ali odtegnitvenih simptomov, in če je potrebno zdraviti s specifičnim opioidnim antagonistom.

Dojenje

Morfin se izloča v materino mleko, kjer doseže višjo koncentracijo kot v plazmi. Ker so pri dojenčkih lahko prisotne klinično pomembne koncentracije morfina, dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Zdravilo Sevredol ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Morfin lahko spremeni pozornost in reakcijski čas do takšne mere, da je bolnik slabše sposoben ali pa sploh ni sposoben za vožnjo in upravljanje s stroji.

To velja še posebej na začetku zdravljenja, pri povečanju odmerka in pri zamenjavi zdravil ter tudi pri sočasni uporabi alkohola ali pomirjeval.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

neznana: preobčutljivostne reakcije, anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije

Presnovne in prehranske motnje

neznana: hiponatriemija

Psihiatrične motnje

pogosti: zmedenost, nespečnost

občasni: sprememba razpoloženja, evforija, agitacija, halucinacije

neznana: odvisnost (glejte tudi poglavje 4.4), disforija, motnje razmišljanja

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol, omotica, somnolenca, nehotene kontrakcije mišic
občasni: sinkopa, konvulzije, parestezija, hipertoniija
neznana: alodiniija, hiperalgezija (glejte poglavje 4.4.), hiperhidroza

Očesne bolezni

občasni: motnje vida, zamegljen vid, dvojni vid
neznana: mioza, nistagmus

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: vertigo

Srčne bolezni

občasni: dispneja, palpitacije
neznana: tahikardija, bradikardija, akutna odpoved srca

Žilne bolezni

občasni: hipotenzija, obrazna rdečica
neznana: hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: bronhospazem, respiratorna depresija, pulmonarni edem
neznana: zavrt refleks kašlja

Bolezni prebavil

zelo pogosti: navzea
pogosti: bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, anoreksija
občasni: dispepsija, ileus, motnje/spremembe okusa
neznana: bolezn prebavil, bolezn zob, suha usta

Bolezni jeter, žolčnika, in žolčevodov

občasni: zvišanje jetrnih encimov
neznana: žolčna kolika, pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

pogosti: hiperhidroza, izpuščaj
občasni: urtikarija

Bolezni sečil

občasni: težave pri uriniranju in motnje retencije urina
neznana: ledvična kolika

Motnje reprodukcije in dojk

neznana: erektilna disfunkcija, amenoreja, zmanjšani libido

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija, pruritus
občasni: splošno slabo počutje, občutek hladu, periferni edem
neznana: toleranca, odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Opis izbranih neželenih učinkov

Simptomi odtegnitve zdravila: disforija, anksioznost

Odvisnost od zdravila in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom

Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Abstinenčni sindrom se lahko sproži ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov ali ob dajanju opioidnih antagonistov, včasih pa do njega pride tudi med odmerki. Za njegovo obravnavo glejte poglavje 4.4.

Fiziološki odtegnitveni simptomi vključujejo: bolečine v telesu, tremor, sindrom nemirnih nog, diarejo, abdominalno koliko, navzejo, gripi podobne simptome, tahikardijo in midriazo. Psihološki simptomi vključujejo disforijo, anksioznost in razdražljivost. Pri odvisnosti od zdravila se pogosto pojavi „hlepjenje po zdravilu“.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Ker se občutljivost za morfin močno razlikuje med posamezniki, se znaki zastrupitve pri odraslih pojavijo pri enkratnih odmerkih, ki ustrezajo približno 30 mg pri subkutani in intravenski uporabi. Pri bolnikih z rakom so te vrednosti pogosto presežene, ne da bi povzročile resne neželene učinke.

Za zastrupitev z opiodi je značilno: mioza, respiratorna depresija, koma in aspiracijska pljučnica. Medtem ko so zenice na začetku velikosti bucikine glavice, se v prisotnosti izrazite hipoksije razširijo. Dihanje je upočasnjeno (do 2-4 vdihe na minuto). Bolnik postane cianotičen.

Preveliko odmerjanje morfina vodi do somnolence, stuporja in kome. Krvni pritisk je na začetku normalen, vendar z napredovanjem zastrupitve hitro pada. Vztrajno znižanje krvnega tlaka se lahko razvije v stanje šoka. Razvijejo se lahko tahikardija, bradikardija in rbdomioliza, ki lahko vodi do ledvične odpovedi. Telesna temperatura pade. Skeletne mišice so mlahave, občasno pa se lahko pojavijo generalizirani krči, še posebej pri otrocih. Zaradi dihalne odpovedi ali pa zaradi zapletov, kot je pulmonarni edem lahko pride do smrti..

Zdravljenje zastrupitve

Pri nezavestnih bolnikih, ki prenehajo dihati, je treba uvesti umetno dihanje, intubacijo in intravensko aplicirati opioidni antagonist (npr. 0,4 mg naloksona intravensko). V primerih vztrajne odpovedi dihanja, je treba posamezni odmerek ponoviti 1-krat do 3-krat v 3-minutnih intervalih, dokler se hitrost dihanja ne normalizira, bolnik pa se odzove na bolečinske dražljaje.

Potrebno je strogo nadzorovanje (vsaj 24 ur), saj je učinek opioidnega antagonist krajši od učinka morfina, in se zato lahko pričakuje ponoven pojav respiratorne depresije.

Odmerek opioidnega antagonist je pri otrocih 0,01 mg na kg telesne mase v enkratnem odmerku.

Potrebni so lahko ukrepi, ki omogočijo zaščito pred izgubo toplote in nadomeščanje volumna tekočin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Opiati

Oznaka ATC: N02AA01

Morfin je fenantrenski alkaloid, pridobljen iz opijskega maka (*Papaver somniferum*) z opioidnimi agonističnimi lastnostmi. Ima izrazito afiniteto do μ -receptorjev.

Centralni učinki

Učinki morfina so: analgezija, antitusični učinek, sedacija, pomirjevalni učinek, respiratorna depresija, mioza, antidiuretični, emetični in antiemetični učinek (zapoznili učinek) ter blage hipotenzivne in bradikardne učinke.

Periferni učinki

Zaprte, kontrakcija žolčnih sfinktrov, povečan tonus mišic mehurja in sfinktra, zapozneno praznjene želodca zaradi konstrikcije pilorusa, rdečica kože, urtikarija in pruritus zaradi sproščanja histamina, bronhospazem (pri astmatikih), učinek na os hipofiza-hipotalamus in posledično učinek na hormonsko delovanje kortikosteroidov, spolnih hormonov, prolaktina in antidiuretičnega hormona. Zaradi teh hormonskih sprememb se lahko izrazijo klinični simptomi.

Začetek delovanja pri peroralni uporabi je po 30 do 90 minutah. Trajanje delovanja je približno od 4 do 6 ur in je daljše pri oblikah s podaljšanim sproščanjem zdravilne učinkovine.

Začetek delovanja pri intramuskularni ali subkutani uporabi je po 15 do 30 minutah, pri intravenski uporabi pa je začetek delovanja že po nekaj minutah. Trajanje delovanja je približno od 4 do 6 ur, neodvisno od načina uporabe. Po epiduralni in intratekalni uporabi se lokalno omejene analgetične učinke zazna že po nekaj minutah. Trajanje delovanja je približno 12 ur pri epiduralni uporabi in daljše pri intratekalni uporabi.

Pri *in-vitro* študijah in pri študijah na živalih so za naravno prisotne opioide, kot je morfin, dokazali številne učinke na imunski sistem. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se morfin absorbira sorazmerno hitro – pretežno iz zgornjega dela tankega črevesa in v manjši meri tudi iz želodca. Zaradi učinka prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost majhna (20 % - 40 %).

Porazdelitev

Približno 20 – 35 % morfina se veže na plazemske beljakovine, predvsem na albuminsko frakcijo.

Porazdelitveni volumen morfina po enkratnem i.v. odmerku 4 – 10 mg je 1,0 – 4,7 l/kg.

Visoke koncentracije so najdene v tkivih jeter, ledvic, prebavil in mišic. Morfin prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Morfin se v glavnem presnavlja v jetrih, pa tudi v črevesnem epitelu. Poglavitna stopnja je glukuronizacija fenolne hidroksilne skupine s pomočjo jetrne UDP-glukuronil transferaze in N-demetilacije. Glavna presnovka sta morfin-3-glukuronid in v manjši meri morfin-6-glukuronid. Nastanejo tudi sulfatni konjugati in oksidacijski presnovki, kot so normorfin, morfin-N-oksidi in morfin, hidroliziran na 2. mestu. Razpolovna doba glukuronidov je bistveno daljša od razpolovne dobe prostega morfina. Morfin-6-glukuronid je biološko učinkovit. Podaljšano delovanje zdravila pri bolnikih z ledvično insuficienco utegne biti posledica učinkovanja presnovkov.

Izločanje

V seču je po peroralni ali parenteralni uporabi približno 80 % danega morfina (10 % nespremenjenega morfina, 4 % normorfina in 65 % v obliki glukuronidov, razmerje morfin-3-glukuronid : morfin-6-glukuronid je 10:1). Razpolovna doba izločanja morfina je od bolnika do bolnika zelo različna. Po parenteralni uporabi traja povprečno 1,7 in 4,5 ur, lahko pa tudi okoli 9 ur. Približno 10 % morfinovih glukuronidov se izloči prek žolča z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z dolgotrajno uporabo morfina se občutljivost centralnega živčnega sistema na morfin zmanjšuje. Zmanjšanje občutljivosti je lahko tako izrazito, da se tolerira odmerke, ki bi bili sicer na začetku uporabe toksični zaradi respiratorne depresije. Občutek euforije, ki ga povzroča morfin, je vzrok za možnost razvoja odvisnosti (glejte tudi poglavje 4.4).

Glede mutagenosti obstajajo jasna, pozitivna odkritja, ki namigujejo na klastogeno delovanje morfina in vpliv takšnega delovanja na zarodne celice. Morfin lahko deluje mutageno tudi pri ljudeh.

Morfin lahko jemljejo le osebe, ki uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko metodo.

Dolgotrajnih študij na živalih glede tumorigenega potenciala morfina ni.

Študije na živalih so odkrile škodljivo delovanje na mladiča v obdobju gestacije (okvare centralnega živčnega sistema, upočasnjena rast, atrofija testisov, spremembe sistemov nevrotansmitterjev in vzorcev obnašanja, zasvojenost). Pri različnih živalskih vrstah se je za morfin pokazalo, da vpliva na spolnost samcev in plodnost samic. Pri samcih podgan so poročali o zmanjšani plodnosti in kromosomskih poškodbah v gametah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodna laktoza
predgelirani koruzni škrob
povidon K25
magnezijev stearat (E470b)
smukec (E533b)

Filmska obloga

Sevredol 10 mg:
makrogol 400
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
briljantno modro FCF (E133)

Sevredol 20 mg:
delno hidroliziran polivinilalkohol
makrogol 3350
smukec
titanov dioksid (E171)
eritrozin (E127)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVdC-Al folije.
Škatla s 30 tabletami v pretisnih omotih (3 × 10 tablet).
Škatla s 60 tabletami v pretisnih omotih (6 × 10 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Mundipharma Gesellschaft m. b. H.
Wiedner Gürtel 13

Turm 24, OG 15
1100 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/01/01416/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 31. 1. 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 6. 2020