CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevredol, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg morfiny siarczanu (*morphini sulfas),* co odpowiada 15 mg morfiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 197,5 mg laktozy bezwodnej oraz 0,02 mg barwnika żółcień pomarańczowa (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki w kolorze różowym, obustronnie wypukłe, z linią podziału i napisem „IR" po lewej stronie i „20" po prawej stronie linii podziału, gładkie po drugiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniem do stosowania jest zwalczanie średnio natężonych i silnych bólów nieustępujących po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Sevredol należy stosować co 4 godziny.
Przy ustalaniu dawki należy wziąć pod uwagę dane zebrane w wywiadzie z pacjentem i wymagania w zakresie leczenia przeciwbólowego, natężenia bólu, masy ciała, wieku pacjenta, płci (wyższe stężenia leku w osoczu obserwuje się u kobiet), a także reakcji na uprzednio stosowane leki przeciwbólowe, tak aby doprowadzić do ustąpienia bólu i utrzymania działania przeciwbólowego do następnej dawki (za 4 godziny).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat
Dawkowanie u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat:
10 mg (tj. pół tabletki o mocy 20 mg) lub 20 mg (tj. 1 tabletka o mocy 20 mg) co 4 godziny.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat
Dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 12 lat:
10 mg (tj. pół tabletki o mocy 20 mg) co 4 godziny.

Nasilenie bólu może wymagać zwiększenia dawki morfiny.

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 leczniczy Sevredol jest przeciwskazany (patrz punkt 4.3).

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
Droga podania: doustnie.
Tabletki powlekane należy połykać w całości lub podzielone na pół wzdłuż kreski dzielącej (linii podziału), popijając odpowiednią ilością płynu. Nie wolno żuć ani kruszyć tabletek.
Przyjmowanie tabletek jest niezależnie od posiłków, produkt może być przyjmowany zarówno podczas posiłków, jak i między posiłkami.
Linia podziału tabletki pozwala podzielić tabletkę na dwie połowy tj. równe dawki, 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 leczniczym 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 leczniczy 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.

Tabletek powlekanych Sevredol nie wolno stosować przed zabiegiem ani w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu ze względu na ryzyko porażenia jelit lub depresji oddechowej (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP),
- ciężka astma oskrzelowa,
- ciężka depresja oddechowa z hipoksją (niedotlenienie) i (lub) hiperkapnią (spowolnienie lub zahamowanie czynności oddechowej),
- padaczka lub zwiększona skłonność do drgawek (morfina obniża próg drgawkowy),
- porażenna niedrożność jelit (*paralytic ileus*),
- urazy głowy,
- zastój wydzielania śluzu w drogach oddechowych,
- zespół „ostrego brzucha”,
- opóźnione opróżnianie żołądka,
- ostra choroba wątroby
- podawanie przed zabiegiem chirurgicznym lub w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji (patrz punkt 4.2 i 4.4),
- jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub w ciągu dwóch tygodni od ich zakończenia (patrz punkt 4.5 i 4.4),
- alkoholizm, majaczenie alkoholowe (*delirium tremens),*
- karmienie piersią,
- dzieci poniżej 1 roku życia (patrz punkt 4.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy Sevredol w poniższych przypadkach:
- ciężkie zaburzenia czynności ośrodka układu oddechowego w tym czynności płuc lub stanu, który prowadzi do wystąpienia powyższych zaburzeń,
- depresja oddechowa (patrz poniżej i punkt 4.5),
- ciężka postać serca płucnego (*cor pulmonale*),
- bezdech senny (patrz poniżej),
- ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz poniżej),
- jednoczesne stosowanie leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz poniżej i punkt 4.5),
- tolerancja, uzależnienie fizyczne i odstawienie leku (patrz poniżej),
- zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie, patrz poniżej),
- uzależnienie psychiczne od leków, profil nadużywania oraz historia nadużywania substancji psychoaktywnych i (lub) alkoholu w wywiadzie (patrz poniżej),
- uraz głowy, zmiany śródczaszkowe lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, występowanie zaburzeń świadomości o nieznanym pochodzeniu,
- niedociśnienie tętnicze z hipowolemią,
- niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia dróg żółciowych (patrz poniżej),
- zapalenie trzustki,
- choroby zapalne jelit lub występowanie niedrożności mechanicznej jelit,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz poniżej),
- zaparcia (patrz poniżej i punkt 4.5 i 4.8),
- niewydolność serca,
- przerost gruczołu krokowego z zaleganiem moczu (ryzyko rozerwania pęcherza moczowego z powodu zatrzymania moczu),

- zwężenie cewki moczowej, utrudniony przepływ moczu lub kolka moczowa,
- podejrzenie porażennej niedrożności jelit (konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu Sevredol),
- niewydolność kory nadnerczy,
- guz nadnerczy (*pheochromocytoma*),
- pacjenci w podeszłym wieku.

Depresja oddechowa
Najpoważniejszym ryzykiem związanym z przedawkowaniem opioidów jest zahamowanie czynności oddechowej.

Zaburzenia oddychania podczas snu
Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, takie jak centralny bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu CSA, 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 CSA w stopniu zależnym od dawki. Opioidy mogą również powodować pogorszenie istniejącego wcześniej bezdechu sennego (patrz punkt 4.8).
U pacjentów, u których występuje CSA, 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, ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji występowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.
Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć alternatywne metody leczenia.

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. Dlatego pacjenci ze schorzeniami dróg żółciowych powinni być monitorowani pod kątem nasilenia objawów podczas podawania morfiny.

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 morfiny i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu. 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 morfiny w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę morfiny, a czas leczenia produktem Sevredol powinien być możliwie najkrótszy (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

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 produkt leczniczy Sevredol, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.
Tolerancja na lek powoduje konieczność zastosowania stopniowo coraz większych dawek morfiny w celu utrzymania kontroli nad bólem.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego 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 leczniczego 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.

Można oczekiwać, że pozajelitowe nadużywanie form dawkowania niezatwierdzonych do pozajelitowego podawania leków spowoduje poważne działania niepożądane, które mogą mieć skutki śmiertelne.

U pacjentów z padaczką lub zwiększoną skłonnością do drgawek w wywiadzie morfina obniża próg drgawkowy.

Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. *Acute Chest Syndrome*) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD, ang. *Sickle Cell Disease)*
Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

Operacje chirurgiczne
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 niepoddawanymi operacji, podawanie produktu leczniczego Sevredol w okresie okołooperacyjnym oraz przez 24 godziny po operacji jest przeciwskazane (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Morfina ze względu na wywoływanie skurczu zwieraczy może prowadzić do występowania napadów kolki żółciowej lub nerkowej. Morfinę należy ostrożnie stosować po zabiegach chirurgicznych szczególnie w obrębie dróg żółciowych oraz u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki.
Produkt może utrudniać rozpoznanie i zaciemniać obraz kliniczny ostrych schorzeń brzusznych np. perforacji jelit.

Podawanie produktu leczniczego Sevredol w przypadku podejrzenia możliwości wystąpienia niedrożności porażennej jelit jest przeciwskazane lub należy przerwać stosowanie produktu w przypadku wystąpienia tego porażenia.

Morfina powoduje zaparcia. Z chwilą rozpoczęcia leczenia należy jednocześnie prowadzić profilaktykę zaparć (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Doustna terapia przeciwpłytkowa inhibitorem P2Y12
W pierwszym dniu leczenia skojarzonego inhibitorem P2Y12 i morfiną obserwowano zmniejszenie skuteczności leczenia inhibitorem P2Y12 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów może wystąpić zjawisko hiperalgezji (przeczulica) która nie ustępuje po zwiększeniu dawki morfiny, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

Niewydolność nadnerczy
Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować odwracalną 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.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAOIs ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*)
Stosowanie morfiny u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory MAO lub w okresie 2 tygodni od zaprzestania stosowania inhibitorów MAO jest przeciwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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 osoczu. Zmiany te mogą prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych, takich jak zmniejszenie popędu płciowego, impotencja lub brak miesiączki.

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy kliniczne obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki, które mogą być wynikiem tych zmian hormonalnych.

Produkt Sevredol tabletki powlekane 20 mg może być stosowany u dzieci w wieku od 6 do 12 lat (patrz punkt 4.2).

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 i 5.3).

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

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

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu leczniczego Sevredol może nasilać działania niepożądane produktu leczniczego Sevredol; należy unikać r spożywania alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego Sevredol.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Produkt leczniczy Sevredol zawiera laktozę bezwodną (patrz punkt 2). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt Sevredol zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E 110), który 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

Skojarzenia przeciwwskazane
Jednoczesne stosowanie **inhibitorów monoaminooksydazy** (np. moklobemidu) lub stosowanie w ciągu dwóch tygodni od ich odstawienia jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4). Mogą wystąpić zagrażające życiu działania na ośrodkowy układ nerwowy, funkcje oddechowe i sercowo naczyniowe.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) są znane z tego, że wchodzą w interakcje z niektórymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, powodując pobudzenie lub depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z towarzyszącym przełomem nadciśnieniowym lub niedociśnieniowym. Zespół serotoninowy był zgłaszany u pacjentów leczonych jednocześnie petydyną i MAOI, dlatego nie można go wykluczyć również w przypadku jednoczesnego stosowania morfiny i MAOI. Jednoczesne stosowanie MAOI lub w ciągu dwóch tygodni od ich zakończenia jest przeciwskazane (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia niezalecane
Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub produkty lecznicze pokrewne
Jednoczesne stosowanie opioidów i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub pokrewne produkty lecznicze, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania należy ograniczyć (patrz punkt 4.4).

Morfinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym między innymi inne opioidowe leki przeciwlękowe, środki uspokajające lub nasenne (w tym benzodiazepiny), leki przeciwpadaczkowych (w tym gabapentynoidy, takie jak pregabalina lub gabapentyna), środki znieczulające ogólne (w tym barbiturany), leków przeciwpsychotyczne (w tym fenotiazyny), leków przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitryptylina, paroksetyna, fluoksetyna, citalopram), leków przeciwwymiotne o działaniu ośrodkowym oraz alkohol. Interakcje prowadzące do depresję oddechowej, hipotensji, głębokiej sedacji lub śpiączki mogą wystąpić podczas stosowania tych produktów leczniczych w połączeniu ze standardowymi dawkami morfiny.

Należy poinformować pacjentów, że jednoczesne stosowanie dodatkowych opioidów lub innych substancji lub leków o działaniu ośrodkowo hamującym, np. benzodiazepin lub leków nasennych,

może spowodować nasilenie depresji oddechowej i doprowadzić do śmiertelnego zatrzymania oddechu.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Sevredol; należy unikać jednoczesnego przyjmowania.

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

Skojarzenia wymagające szczególnych środków ostrożności
W przypadku stosowania leku z następującymi substancjami należy odpowiednio monitorować pacjentów, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki:
- Leki zwiotczające mięśnie,
- Leki przeciwhistaminowe (np. meklozyna),
- Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym.

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

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

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli leczeni morfiną obserwowano opóźnioną i zmniejszoną ekspozycję na doustną terapię przeciwpłytkową inhibitorem P2Y12. Interakcja ta, może być związana ze zmniejszoną motoryką przewodu pokarmowego i nie może wystąpić również w przypadku innych opioidów. Znaczenie kliniczne nie jest znane, jednak dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitorów P2Y12 u pacjentów otrzymujących jednocześnie morfinę z inhibitorem P2Y12 (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których nie można wstrzymać podawania morfiny, a szybkie zahamowanie P2Y12 jest uważane za niezbędne, można rozważyć zastosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y12.

Cymetydyna hamuje metabolizm morfiny i dlatego może nasilać jej działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża
Ponieważ badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na potomstwo w okresie trwania ciąży, stosowanie w okresie ciąży nie jest zalecane.
Noworodki, których matki przyjmowały opioidowe leki przeciwbólowe w czasie ciąży należy monitorować pod kątem objawów odstawienia lub objawów noworodkowego zespołu odstawiennego (zespołu 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. morfinę) 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. Ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u noworodka, nie zaleca się stosowania leku podczas porodu.

Karmienie piersią
Morfina przenika do mleka, gdzie osiąga stężenia wyższe niż w osoczu krwi matki. Ponieważ u niemowląt mogą wystąpić stężenia istotne klinicznie, karmienie piersią podczas stosowania leku jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność
W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. 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 obsługiwania maszyn

Morfina ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn przez pacjentów stosujących morfinę, ponieważ obniża sprawność psychomotoryczną.
U niektórych pacjentów z ustabilizowanym bólem decyzję o możliwości prowadzenia pojazdów należy podjąć w porozumieniu z lekarzem.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA wymienione zgodnie z częstością występowania oraz zmniejszającym się nasleniem: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często: nadwrażliwość
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 pacjenta 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 funkcji poznawczych i sensorycznych (np. zaburzenia myślenia, zaburzenia percepcji i (lub) halucynacje, stan splątania)
Bardzo rzadko:	uzależnienie od leku (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	dysforia

Zaburzenia układu nerwowego

Morfina powoduje depresję oddechową zależną od dawki oraz sedację o zmiennym stopniu w zakresie od łagodnego zmęczenia do senności.

Często:	bóle głowy, zawroty głowy, nadmierna potliwość, mimowolne skurcze mięśni, senność
Niezbyt często:	napady drgawkowe, wzmożone napięcie, parestezje, omdlenia
Bardzo rzadko:	drżenie
Częstość nieznana:	allodynia (patrz punkt 4.4), przeczulica bólowa (hiperalgezja) (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 lub podwyższenie ciśnienia tętniczego, zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:	obrzęk płuc pochodzenia niesercowego (również w wyniku titracji dawki), skurcz mięśni oskrzeli, depresja oddechowa
Bardzo rzadko:	duszność
Częstość nieznana:	zmniejszony odruch kaszlu, centralny bezdech senny

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

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

Może rozwinąć się tolerancja na lek.

Często:	stany osłabienia, astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, świąd
Niezbyt często:	obrzęk obwodowy (przemijający po zakończeniu stosowania morfiny)
Częstość nieznana:	tolerancja na lek, zespół odstawienny (abstynencyjny) (patrz punkt 4.4), noworodkowy zespół odstawienia leku

Skutki zażywania morfiny mogą być przyczyną jej nadużywania i rozwoju uzależnienia w wyniku regularnego, niewłaściwego stosowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)
Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Sevredol może prowadzić do uzależnienia od leku lub tolerancji, nawet w przypadku stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka, pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i (lub) psychologicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestaje się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania patrz punkt 4.4.
Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała i mięśni, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic.
Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. W przypadku uzależnienia od leku często występuje „głód narkotykowy".

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, zwiotczenia 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, zwiotczeniem mięśni, bradykardią, niedociśnieniem, a nawet zgonem.
Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do zgonu.

W przypadku przedawkowania morfiny obserwowano toksyczną leukoencefalopatię.

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 minuty lub podania w infuzji dożylnej 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.

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 rozdziału około 0,4) i nie wykazuje tendencji do kumulacji w ustroju. U dzieci penetracja do ośrodkowego układu nerwowego jest znacznie bardziej nasilona 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 rozrodcze
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

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 blistrach po 10 tabletek.
Pojemnik polietylenowy zawiera 20 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości 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