

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sevredol 10 mg filmom obložene tablete
Sevredol 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sevredol 10 mg
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg morfinsulfata što odgovara 7,5 mg morfina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 207,50 mg bezvodne laktoze.

Sevredol 20 mg
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 morfinsulfata što odgovara 15 mg morfina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 197,50 mg bezvodne laktoze i 0,023 mg sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Sevredol 10 mg
Plava filmom obložena bikonveksna tableta u obliku kapsule s urezom na jednoj strani. Na lijevoj strani od razdjelnog ureza stoji oznaka IR, a na desnoj broj 10.

Sevredol 20 mg
Ružičasta filmom obložena bikonveksna tableta u obliku kapsule s urezom na jednoj strani. Na lijevoj strani od razdjelnog ureza stoji oznaka IR, a na desnoj broj 20.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ublažavanje jakih bolova u stanjima koja zahtijevaju uporabu opioidnih analgetika u odraslih i djece starije od 3 godine.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Doziranje Sevredol tableta ovisi o jačini bolova i prethodnom uzimanju analgetika.

Preporučena doza je jedna tableta svaka četiri sata, osim ako temeljem kliničke procjene liječnik ne odredi drukčije. Ako se bol pojačava ili se poveća tolerancija na morfin, potrebna je veća doza Sevredola. Kako bi se postigao željeni učinak, primjenjuju se tablete od 10 mg i od 20 mg, pojedinačno ili kombinirano.

Bolesnicima kojima se Sevredol tablete daju umjesto parenteralnog morfina potrebno je povećati dozu kako bi se nadomjestilo smanjenje analgetičkog učinka povezanog s primjenom lijeka kroz usta. Obično se radi o povećanju od 100%. Kod takvih bolesnika potrebno je dozu prilagoditi individualno.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, posebice u onih s teškim, potrebno je oprezno primjenjivati morfin. U takvih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze i pažljivo ju titrirati, budući da je eliminacija morfina izmijenjena.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, posebice u onih s teškim, potrebno je oprezno primjenjivati morfin. U bolesnika s cirozom potrebno je primjeniti nižu početnu dozu i pažljivo ju titrirati, budući da je metabolizam morfina izmijenjen.

Stariji

U starijih osoba potrebno je oprezno primjenjivati morfin. Liječenje je potrebno započeti nižom početnom dozom u odnosu na preporučenu početnu dozu za odrasle.

Pedijatrijska populacija

U djece mlađe od 3 godine ovaj lijek se ne primjenjuje budući da se ne može postići odgovarajuće doziranje.

U djece starosti od 3 do 5 godina preporučena doza je 5 mg svaka 4 sata.

U djece starosti od 6 do 12 godina preporučuje se primjena doze od 5 do 10 mg svaka 4 sata.

Način primjene

Kroz usta.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Sevredol, potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom Sevredol, preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Sevredol se ne smije koristiti dulje nego što je potrebno.

4.3 Kontraindikacije

Sevredol tablete su kontraindicirane u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- opstruktivnom bolesti dišnih putova
- teškom bronhalnom astmom
- respiratornom depresijom
- paralitičkim ileusom
- akutnim abdomenom

- ozljedom glave
- odgođenim pražnjenjem želuca
- poznatom preosjetljivosti na morfin
- akutnom jetrenom bolesti
- istodobnom primjenom inhibitora monoaminooksidaze (MAO-i) ili unutar dva tjedna nakon njihove zadnje doze

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sevredol tablete trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s:

- oslabljenom funkcijom disanja
- plućnim srcem u uznapredovalom stadiju
- srčanom insuficijencijom
- apnejom u spavanju
- istodobnom primjenom lijekova koji deprimiraju SŽS (vidjeti niže i dio 4.5)
- tolerancijom, fizičkom ovisnosti i ustezanjem (vidjeti niže)
- poremećajem uporabe opioida
- psihološkom ovisnošću, zlouporabom i povješću zlouporabe tvari i/ili alkohola (vidjeti niže)
- akutnim alkoholizmom
- deliriumom tremensom
- povišenim intrakranijalnim tlakom,
- hipotenzijom s hipovolemijom
- hipotiroidizmom
- adrenokortikalnom insuficijencijom
- konvulzivnim poremećajem
- bolešću žučnog sustava
- pankreatitisom
- hipertrofijom prostate
- teškim oštećenjem bubrežne funkcije
- teškim oštećenjem jetrene funkcije
- konstipacijom

Kao i kod svih narkotika smanjenje doze preporučuje se u starijih bolesnika i u bolesnika s hipotireoidizmom.

Respiratorna depresija

Primarni je rizik od prevelike doze opioida depresija disanja.

Poremećaji disanja povezani s spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a, koji je ovisan o dozi. Opioidi mogu također uzrokovati pogoršanje već postojeće apneje u spavanju (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) koja može biti opasna po život ili smrtonosna, prijavljena je povezano s liječenjem morfinom. Većina tih nuspojava pojavila se unutar prvih 10 dana liječenja. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima AGEP-a te im savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se kod njih pojave takvi simptomi.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te kožne reakcije, potrebno je prestati s primjenom morfina i razmotriti drugu terapiju.

Poremećaji jetre i žuči

Morfin može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava intrabilijarni tlak kao i rizik od pojave simptoma povezanih s bilijarnim traktom i pankreatitisa.

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena morfina i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju morfina i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Oralna antitrombotična terapija inhibitorima P2Y12

U prvom danu istodobnog liječenja inhibitorima P2Y12 i morfijem uočeno je smanjeno djelovanje inhibitora P2Y12 (pogledajte dio 4.5).

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu prouzročiti reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.

Sevredol tablete ne smiju se davati ako postoji mogućnost pojave paralitičkog ileusa. Ako se tijekom uzimanja posumnja na paralitički ileus, primjena Sevredol tableta mora se odmah prekinuti.

Morfin može sniziti prag napadaja u bolesnika s epilepsijom u anamnezi.

Sevredol treba koristiti s oprezom postoperativno i nakon abdominalnih operacija budući da morfin pogoršava motilitet crijeva te se ne smije primjenjivati dok liječnik ne utvrdi normalan rad crijeva. Ne preporučuje se uzimati Sevredol tablete preoperativno ili unutar prvih 24 sata postoperativno.

Moguća je hiperalgezija, posebno pri visokim dozama, koja neće reagirati na daljnje povećanje doze morfinsulfata, osobito kod primjene velikih doza. U tom slučaju treba razmotriti smanjenje doze morfinsulfata ili zamjenu drugim opioidnim analgetikom.

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida kao što je Sevredol mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost.

Ponavljana primjena lijeka Sevredol može dovesti do poremećaja uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Sevredol može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća/sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Sevredol i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Kod zlouporabe oralnih oblika doziranja koji nisu odobreni za primjenu parenteralnim putem, moguće je očekivati ozbiljne nuspojave, koje mogu biti fatalne.

Akutni sindrom prsnog koša u bolesnika s bolešću srpastih stanica

Zbog moguće povezanosti između akutnog sindroma prsnog koša i primjene morfina u bolesnika s bolešću srpastih stanica koji su tijekom vazookluzivne krize liječeni morfinom potrebno je pomno praćenje zbog moguće pojave simptoma akutnog prsnog sindroma.

Smanjena razina spolnih hormona i povišena razina prolaktina

Opioidi mogu djelovati na hipotalamo-pituitarno-adrenalnu ili -gonadalnu os. Moguće je uočiti neke promjene koje uključuju povišenje razine prolaktina u serumu, sniženje razine kortizola, estrogena i testosterona u plazmi te izrazito niske ili normalne razine ACTH, LH ili FSH. Zbog tih hormonskih promjena mogu biti izraženi klinički simptomi. Simptomi uključuju smanjenje libida, impotenciju ili amenoreju.

Rifampicin može smanjiti koncentracije morfina u plazmi. Tijekom i nakon liječenja rifampicinom treba pratiti analgetski učinak morfina te prilagoditi doze.

Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tablete Sevredol u dozi od 20 mg sadrže sunset yellow FCF (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Morfin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju druge depresore središnjeg živčanog sustava, koji uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine i druge lijekove za smirenje), antiepileptike (uključujući gabapentinoide, npr. gabapentin ili pregabalin), opće anestetike (uključujući barbiturate), antipsihotike (uključujući fenotiazine), antidepresive, centralno djelujuće antiemetike i alkohol. Ako se ti lijekovi uzimaju u kombinaciji s uobičajenim dozama morfina, mogu nastati interaktivni učinci koji dovode do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije ili kome.

Ako je bolesnik liječen opioidnim analgetikom koji je čisti agonist, ne smiju mu se davati opioidni analgetici koji su miješani agonisti/antagonisti (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin).

Cimetidin inhibira metabolizam morfina.

Poznato je da inhibitori monoamino oksidaze reagiraju s opioidnim analgeticima te uzrokuju ekscitaciju i/ili depresiju središnjeg živčanog sustava s hipertenzivnom ili hipotenzivnom krizom. Morfin se ne smije istodobno davati s inhibitorima monoamino oksidaze ili unutar najmanje 14 dana nakon uzimanja njihove zadnje doze.

Rifampicin može utjecati na snižavanje koncentracija morfina u plazmi.

Odgođena ili smanjena izloženost oralnoj antitrombocidnoj terapiji inhibitorima P2Y12 uočena je kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom liječenih morfijem. Ta se interakcija može povezati sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom te vrijedi i za druge opioide. Klinička relevantnost nije poznata, no podaci ukazuju na mogućnost smanjenog djelovanja inhibitora P2Y12 kod pacijenata istodobno liječenih morfijem i inhibitorom P2Y12 (pogledajte dio 4.4). Kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom, kojima se ne može uskratiti morfij i kod kojih se brza inhibicija P2Y12 smatra neophodnom, potrebno je razmotriti parenteralnu primjenu inhibitora P2Y12. Iako nema farmakokinetičkih podataka o istodobnoj primjeni ritonavira s morfonom, ritonavir inducira jetrene enzime koji su odgovorni za glukuronidaciju morfina i može sniziti koncentraciju morfina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena Sevredol tableta ne preporučuje se tijekom trudnoće i porođaja jer je moguća depresija disanja u novorođenčeta. Primjena je lijeka moguća tek nakon pažljive procjene moguće koristi primjene za majku u odnosu na moguće rizike primjene za dijete. Potrebno je nadzor novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće primale opioidne analgetike kako bi se uočili znakovi neonatalnog sindroma ustezanja (apstinencijski sindrom). Liječenje može uključivati primjenu opioida i potpurnu skrb.

Dojenje

Primjena morfina tijekom dojenja se ne preporučuje jer se morfin izlučuje u majčino mlijeko.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama dokazano je da morfin može smanjiti plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje Sevredol tabletama može izazvati sedaciju pa se bolesnicima koji primijete pospanost preporučuje da ne upravljaju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Kod primjene uobičajenih doza najčešće su nuspojave morfina mučnina, povraćanje, zatvor i pospanost. Kod dugotrajne primjene Sevredol tableta mučnina i povraćanje obično se ne javljaju, međutim ako se pojave, tablete treba davati zajedno s antiemetikom ako bude potrebno. Zatvor se može liječiti odgovarajućim laksativom.

Nuspojave su navedene po klasama organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: preosjetljivost

Nepoznato: anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija

Psijatrijski poremećaji

Često: smetenost, nesanica

Manje često: agitacija, euforija, halucinacije, promjene raspoloženja

Nepoznato: ovisnost (vidjeti dio 4.4.), disforija, poremećaji mišljenja

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja, nehotične kontrakcije mišića, somnolencija

Manje često: konvulzije, hipertoničnost, parestezije, sinkopa, mioklonus

Nepoznato: alodinija, hiperalgezija (vidjeti dio 4.4.), hiperhidroza

Poremećaji oka

Manje često: oštećenje vida

Nepoznato: mioza

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije

Nepoznato: bradikardija, tahikardija

Krvožilni poremećaji

Manje često: iznenadno, neželjeno crvenilo lica, hipotenzija

Nepoznato: hipertenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: bronhospazam, edem pluća, depresija disanja

Nepoznato: smanjen refleks kašljanja, sindrom centralne apneje u spavanju

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina, zatvor

Često: bol u trbuhu, anoreksija, suha usta, povraćanje

Manje često: dispepsija, ileus, promjena osjeta okusa

Nepoznato: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih enzima

Nepoznato: bol u žuči, pogoršanje pankreatitisa, spazam Oddijeva sfinktera

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačano znojenje, osip

Manje često: urtikarija

Nepoznato: akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: urinarna retencija

Nepoznato: spazam mokraćovoda

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: amenoreja, smanjeni libido, erektilna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenična stanja, svrbež

Manje često: periferni edem

Nepoznato: razvoj tolerancije, sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom), neonatalni sindrom ustezanja

Ovisnost o lijeku i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Ponavljana primjena lijeka Sevredol može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti ili tolerancije. Apstinencijski sindrom može se izazvati ako se primjena opioida naglo prekine ili se primjenjuju antagonisti opioida, a ponekad može nastupiti između doza. Za liječenje vidjeti 4.4.

Fizički simptomi ustezanja uključuju: bolove u tijelu, tremor, sindrom nemirnih nogu, proljev, abdominalne kolike, mučninu, simptome nalik gripi, tahikardiju i midrijazu. Psihički simptomi uključuju disforično raspoloženje, anksioznost i razdražljivost. Kod ovisnosti o lijeku često je prisutna „žudnja za lijekom”.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Znaci morfinske toksičnosti i predoziranja su miotične zjenice, mlohavost skeletnih mišića, bradikardija, depresija disanja, hipotenzija, somnolencija koja vodi u stupor ili komu, aspiracijska pneumonija, zastoj krvotoka i rbdomioliza koja vodi zatajenju bubrega i smrti. Moguća je smrt zbog zatajenja disanja.

Liječenje predoziranja

Pažnju treba ponajprije posvetiti prohodnosti dišnih putova te asistiranju ili kontroliranoj ventilaciji. Čisti opioidni antagonisti specifični su antidoti kod učinaka predoziranja opioida. Ako bude potrebno, treba primijeniti i druge postupke.

U težim slučajevima daje se 0,8 mg naloksona intravenski i po potrebi ponavlja u prekidima od 2 do 3 minute ili se primjenjuje infuzija 2 mg naloksona u 500 ml fiziološke otopine ili 5 postotne glukoze (0,004 mg/ml).

Infuzija se treba davati u skladu s prethodno primijenjenim bolus dozama i mora se prilagoditi bolesnikovoj reakciji. Međutim budući da je trajanje djelovanja naloksona razmjerno kratko, bolesnika treba strogo nadzirati dok se opet ne uspostavi normalno disanje.

U lakšim slučajevima primjenjuje se 0,2 mg naloksona intravenski te po potrebi još 0,1 mg naloksona svake 2 minute.

Nalokson se ne smije davati ako se ne pojavi klinički značajna depresija disanja ili krvotoka uzrokovana predoziranjem morfina. Nalokson treba oprezno davati osobama s poznatom fizičkom ovisnošću o morfinu ili pri sumnji na ovisnost. U tim slučajevima moguća je djelomična ili potpuna promjena djelovanja opioida koja može izazvati akutni sindrom ustezanja.

Možda će biti potrebno ispiranje želuca da se odstrani neresorbirani morfin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, prirodni alkaloid opija, ATK oznaka: N02AA01

Morfin djeluje agonistički na opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu bez antagonističkog djelovanja. Prvenstveno djeluje na μ -receptore i u manjoj mjeri na κ -receptore. Smatra se da μ -receptori posreduju supraspinalnu analgeziju, depresiju disanja i euforiju, a κ -receptori posreduju spinalnu analgeziju, miozu i sedaciju.

Središnji živčani sustav

Osnovna su djelovanja morfina analgezija i sedacija (tj. pospanost i anksioliza). Morfin uzrokuje depresiju disanja neposrednim djelovanjem na respiratorne centre u moždanom deblu.

Morfin suzbija refleks kašlja neposrednim djelovanjem na centar za kašalj u produženoj moždini. Antitusivni učinci javljaju se kod doza koje su manje od onih koje se obično primjenjuju za analgeziju. Morfin uzrokuje miozu, čak i u potpunom mraku. Sužene zjenice znak su predoziranja narkotika, ali nisu patognomonične (mogu se također pojaviti kod pontinih lezija hemoragijskog ili ishemijskog podrijetla). Kod predoziranja morfinom prije se može javiti značajna midrijaza uz hipoksiju negoli mioza.

Probavni sustav i drugi glatki mišići

Morfin uzrokuje smanjenje motiliteta crijeva povezanog s povećanjem tonusa glatkih mišića u antrumu želuca i dvanaesnika. Probava u tankom crijevu usporena je, a propulzivne kontrakcije se smanjuju. Propulzivna peristaltika u debelom crijevu smanjena je, a tonus se povećava toliko da uzrokuje grčeve i zatvor.

Morfin načelno povećava tonus glatkih mišića, posebno želučanog i bilijarnog sfinktera. Morfin može potaknuti spazam Oddijevog sfinktera, zbog čega se povisuje tlak u žučnom sustavu.

Krvožilni sustav

Morfin može uzrokovati oslobađanje histamina, uz koji se može javiti periferna vazodilatacija. Zbog oslobađanja histamina i/ili periferne vazodilatacije mogu se pojaviti svrbež, osip, crvenilo očiju, znojenje i/ili ortostatska hipotenzija.

Endokrini sustav

Vidjeti dio 4.4.

Druga farmakološka djelovanja

U ispitivanjima *in vitro* i na životinjama utvrđena su razna djelovanja prirodnih opioida, kakav je morfin na stanice imunološkog sustava, međutim nije poznata klinička značajnost tih nalaza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Morfin se dobro apsorbira u probavnom sustavu nakon oralne primjene. Bioraspoloživost nakon oralne primjene je približno 30%. Razlog tako relativno niske bioraspoloživosti opisan je ispod pod „Metabolizam“.

Distribucija

Morfin je relativno hidrofilan te stoga ima manji volumen distribucije u usporedbi s većinom drugih opioida. Prividan volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže obično je 2 – 3 l/kg s nižim vrijednostima prijavljenim kod srčanih bolesnika. Promatranjem podataka o koncentraciji u krvi naspram podataka o vremenu uočena je spora ali opsežna distribucija kroz tijelo. Približno 25-35% morfina se veže na bjelančevine, a faktori koji utječu na vezanje na bjelančevine će imati malen utjecaj na farmakodinamička svojstva. Oko 1% ukupnog morfina može biti prisutno u majčinom mlijeku.

Ispitivanja su pokazala da astenija može umanjiti distribuciju morfina.

Biotransformacija

Morfin se značajno metabolizira prvim prolazom kroz jetru, a rezultat je manja bioraspoloživost nakon oralne primjene u usporedbi s ekvivalentnom intravenskom ili intramuskularnom dozom. 50-66% doze podvrgnut je presistemičnom metabolizmu.

Glavni metaboliti nastaju glukuronidacijom pri čemu nastaje morfin 3-glukuronid (približno 45% doze) i morfin 6-glukuronid (oko 5% doze) koji je aktivni metabolit. Ostali manje značajni metaboliti su normorfin, normorfin-3-glukuronid, morfin-3,6-diglukuronid, morfin eter sulfat i normorfin glukuronidi.

Morfin se također metabolizira u bubrežima i crijevnoj sluznici. Izlučivanje morfina putem žuči je moguće, ali u konačnici rezultira izlučivanjem putem fecesa.

Oštećenje funkcije jetre

Bolest jetre nema značajan utjecaj na farmakokinetiku morfina, no budući da je glavni metabolički put morfina kroz jetru, potreban je poseban oprez prilikom propisivanja lijeka bolesnicima s teškim oštećenjem jetre. Uzrok povećanja klirensa je većinom protok krvi kroz jetru, a ne kapacitet jetrenih enzima za metaboliziranje morfina. Stoga će lijekovi ili drugi čimbenici koji utječu na aktivnost jetrenih enzima manje utjecati na klirens morfina, ali je i dalje moguć utjecaj na bioraspoloživost doza lijeka primijenjenih oralno. Također vidjeti dio 4.2.

Eliminacija

Metaboliti su uglavnom podvrgnuti izlučivanju putem jetre. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije za morfin u krvi je 2,7 sati odnosno 2,95 sati u plazmi. Srednja vrijednost klirensa u krvi je 1,161/minuti i 1,09/minuti u plazmi. Mali postotak izlučuje se nepromijenjen putem urina.

Oštećenje funkcije bubrega

Iako je izlučivanje nepromijenjenog morfina putem bubrega minimalno, eliminacija putem bubrega služi kao glavni put za metabolite glukuronida te je stoga potrebno posebno razmatranje kada se propisuje bolesnicima s oštećenjem bubrega. Također vidjeti dio 4.2.

Stariji

Stariji bolesnici imaju niži klirens morfina u usporedbi s mlađim bolesnicima. Treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili frekvencije doze (vidjeti dio 4.2).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika morfina linearna je u širokom rasponu doza.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod mužjaka štakora zabilježena je smanjena plodnost i oštećenje kromosoma u gametama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza, bezvodna
kukuruzni škrob, prethodno geliran
povidon K25
magnezijev stearat
talk

Ovojnica

Tableta od 10 mg:

makrogol 400

hipromeloza (E464)

brilliant blue FCF (E133)

titanijev dioksid (E171)

Tableta od 20 mg:

polivinilni alkohol – djelomično hidroliziran

makrogol 3350

talk

titanijev dioksid (E171)

eritrozin (E127)

sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u PVC/PVdC//Al blisteru, u kutiji.

60 (6x10)tableta u PVC/PVdC//Al blisteru, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Beč, Austrija

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sevredol 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-915182609

Sevredol 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-932315368

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. listopada 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. svibnja 2024.