

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SEVREDOL 10 mg comprimate filmate

SEVREDOL 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sevredol 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg sulfat de morfină pentahidrat echivalent cu 7,5 mg morfină anhidră.

Sevredol 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg sulfat de morfină pentahidrat echivalent cu 15 mg morfină anhidră.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Sevredol 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, în formă de capsulă, de culoare albastră, marcat pe o față cu o linie mediană care are rol de divizare în doze egale, în stânga căreia este ștanțat cu "IR" și în dreapta cu "10".

Sevredol 20 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, în formă de capsulă, de culoare roz, marcat pe o față cu o linie mediană care are rol de divizare în doze egale, în stânga căreia este ștanțat cu "IR" și în dreapta cu "20".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sevredol, comprimate filmate este indicat pentru tratamentul durerilor severe.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală

Doze

Adulți și copii peste 12 ani:

Doza administrată este dependentă de severitatea durerii și de necesitățile anterioare de analgezie ale pacientului. Se administrează un comprimat filmat de Sevredol la fiecare 4 ore sau conform indicațiilor medicului. Creșterea severității durerii sau apariția toleranței la morfină necesită creșterea dozei de Sevredol, utilizând comprimatele filmate de 10 mg sau 20 mg, singure sau în combinație, până la obținerea efectului analgezic dorit.

Pacienților la care se face trecerea de la tratamentul cu morfină injectabilă la tratamentul cu Sevredol comprimate filmate li se va administra o doză suficient de mare pentru a compensa orice reducere a efectului analgezic asociată cu administrarea orală. De obicei această creștere este de 100%, dar ajustarea dozei trebuie să țină cont de particularitatea fiecărui pacient.

Vârstnici:

Pot fi necesare doze mai mici comparativ cu cele ale adulților.

Copii cu vârsta între 3-12 ani:

3-5 ani: 5 mg la fiecare 4 ore

6-12 ani: 5-10 mg la fiecare 4 ore.

Nu se recomandă administrarea la copii cu vârsta mai mică de 3 ani.

Înteruperea tratamentului

Sindromul de abstință poate fi precipitat dacă administrarea opioidelor se întrerupe brusc. Prin urmare, doza trebuie redusă treptat înainte de întrerupere.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Depresie respiratorie severă cu hipoxie și/sau hipercapnie, astm bronșic, stază bronșică cu bronhoree (prin efect antitusiv și prin inhibarea motilității ciliare se îngreunează eliminarea expectorației), obstrucție gravă a căilor respiratorii, insuficiență respiratorie decompensată (în absența respirației asistate), traumatism cranian acut cu hipertensiune intracraniană în absența respirației asistate, epilepsie necontrolată terapeutic, ileus paralytic, abdomen acut, rectocolită ulcerohemoragică (poate determina dilatația toxică a colonului), evacuare gastrică întârziată, boli hepatice acute, insuficiență hepatocelulară gravă (cu encefalopatie), tratament concomitent cu buprenorfină, nalbufină și pentazocină, tratament concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau la mai puțin de 2 săptămâni de la întreruperea lui.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Morfina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu:

- funcție respiratorie grav afectată,
- depresie respiratorie,
- cor pulmonal sever,
- apneea de somn
- administrare concomitentă de deprimante ale SNC (vezi mai jos și pct. 4.5),
- inhibitori de monoaminoxidază (IMAO vezi mai jos și pct. 4.5)
- toleranță, dependență fizică de opioide și sindrom de sevraj (vezi mai jos),
- dependență psihologică (adicție), antecedente de abuz și istoric de abuz de substanțe și/sau de alcool (vezi mai jos)
- traumatisme craniene, pacienții cu leziuni intracraniene sau cu presiune intracraniană crescută, nivel de conștiență redus de origine neclară,

- hipotensiune arterială și hipovolemie,
- afecțiuni ale tractului biliar,
- pancreatită,
- insuficiență renală severă,
- constipație.

Depresie respiratorie

Riscul principal al excesului de opioide este depresia respiratorie.

Opioidul poate provoca tulburări de respirație legate de somn, inclusiv apneea centrală a somnului (CSA) și hipoxemie legată de somn. La unii pacienți, utilizarea de opioide poate crește riscul de CSA într-o manieră dependentă de doză. Opioidul poate provoca, de asemenea, agravarea apneei de somn preexistentă (vezi pct. 4.8). La pacienții care prezintă CSA, trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Riscul asociat cu utilizarea concomitentă cu medicamente deprimante ale SNC:

Utilizarea concomitentă a morfinei cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, poate cauza sedare, detresă respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de prescriere concomitentă a morfinei cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie să fie atenți la monitorizarea pentru depistarea semnelor și simptomelor de detresă respiratorie și de sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență ca pacienții să fie informați și îngrijitorii acestora să cunoască aceste simptome (vezi pct. 4.5).

IMAO

Morfina trebuie administrată cu precauție la pacienții care iau IMAO sau care au primit IMAO în ultimele două săptămâni.

Morfina trebuie utilizată cu prudență în următoarele situații:

- infarct miocardic acut (efectele hemodinamice sunt favorabile, dar efectele hipotensive pot fi dăunătoare);
- constipație: aceasta trebuie investigată și diferențiată de un sindrom oclusiv, înainte și în timpul tratamentului cu morfină;
- tratament etiologic: deoarece etiologia durerilor este tratată concomitent, dozele de morfină trebuie ajustate în funcție de rezultatele tratamentului aplicat.

Morfina trebuie administrată cu precauție la pacienții care utilizează deprimante ale SNC (vezi pct. 4.5).

Terapia antitrombotică orală cu inhibitori ai P2Y₁₂

În prima zi de administrare a tratamentului concomitent cu un inhibitor al P2Y₁₂ și morfină, s-a observat o reducere a eficacității tratamentului cu inhibitor al P2Y₁₂ (vezi pct. 4.5).

Se recomandă în mod particular o monitorizare atentă la pacienții cu tulburări la nivelul centrului respirator și disfuncții respiratorii. Depresia respiratorie reprezintă cel mai semnificativ risc al supradozajului cu opioide.

Toleranță, dependență fizică și sindromul de întrerupere

Tratamentul pe termen lung cu morfină poate duce la instalarea toleranței, ceea ce necesită creșterea progresivă a dozelor cu scopul obținerii efectului dorit.

Tratamentul cronic cu morfină poate duce la dependență fizică, iar întreruperea bruscă a tratamentului la sindrom de întrerupere. Dacă tratamentul cu morfină nu mai este necesar, se recomandă reducerea treptată a dozei zilnice, pentru evitarea sindromului de întrerupere. Sindromul de întrerupere constă în: iritabilitate, insomnie, căscat, frisoane, midriază, senzație de căldură, hipersudorație, lăcrimare, rinoree, greață, vărsături, anorexie, crampe abdominale, diaree, mialgii, artralгии. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea intensității durerii, atenției și funcției respiratorii. Somnolența este un semn de decompensare respiratorie.

Dependență psihologică [dependență], profilul abuzului și istoricul substanței și / sau

abuzul de alcool

Morfina are un profil recunoscut de abuz și dependență similar cu al altor opioide. Morfina poate fi cautată și utilizată abuziv de către persoanele cu istoric de tulburare de abuz de substanță (inclusiv abuzul de alcool) sau tulburări de sănătate mintală.

Experiența acumulată până în prezent arată că apariția dependenței psihologice este rară atunci când morfina este administrată conform indicațiilor pentru tratarea durerii. Totuși, nu există date care să stabilească incidența reală a dependenței psihologice la pacienții cu dureri cronice.

Abuzul de forme de dozare orale care nu sunt aprobate pentru administrare parenterală, prin administrarea parenterală poate avea ca rezultat evenimente adverse grave care pot fi fatale.

Morfina poate scădea pragul convulsivant la pacienții cu antecedente de epilepsie.

Insuficiență suprarenală

Analgezicele opioide pot cauza insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include de exemplu greață, vărsături, lipsa poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, amețeală sau tensiune arterială scăzută.

La pacienții cu insuficiență suprarenală preexistentă (de exemplu boală Addison), trebuie monitorizată concentrația plasmatică de corticosteroizi și, dacă este necesar, trebuie efectuată corticoterapie de substituție.

Dacă se suspectează sau apare ileus paralytic în timpul tratamentului cu Sevredol, acesta va fi întrerupt imediat.

Scăderea nivelurilor de hormoni sexuali și creșterea nivelurilor de prolactină

Utilizarea de lungă durată a analgezicelor opioide poate fi asociată cu scăderea nivelurilor de hormoni sexuali și creșterea nivelurilor de prolactină. Simptomele includ scăderea libidoului, impotență sau amenoree.

Opioidele, cum este și morfina, pot influența axul hipotalamo-hipofizar sau axele gonadelor.

Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a secreției de prolactină și scăderea concentrației plasmatică a cortizolului și a testosteronului. Sunt posibile simptome manifeste clinic determinate de aceste tulburări endocrine.

Sindrom toracic acut la pacienții cu siclemie

Din cauza unei posibile asocieri între sindromul toracic acut și utilizarea morfinei la pacienții tratați cu morfină în timpul unei crize vaso-ocuzive, se justifică monitorizarea atentă pentru depistarea simptomelor sindromului toracic acut.

Hiperalgezia care nu răspunde la o creștere ulterioară a dozei de sulfat de morfină poate să apară, în special la doze mari. O reducere a dozei de sulfat de morfină sau schimbarea la un tratament cu un alt opioid poate fi necesară.

Sevredol nu este recomandat pentru administrare înainte de intervenții chirurgicale sau în primele 24 ore postoperator. Ca și în cazul tuturor preparatelor cu morfină Sevredol comprimate filmate trebuie utilizat cu precauție post-operator și după intervenții chirurgicale abdominale, deoarece morfina afectează motilitatea intestinală; de aceea Sevredol se va administra doar după reluarea tranzitului intestinal normal.

Sevredol nu se va administra în cazurile rare de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

Sportivii trebuie atenționați că morfina poate determina pozitivarea testelor antidoping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite:

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, crește riscul de sedare, detresă respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4). Medicamentele care deprimă SNC includ, dar nu se limitează la: alte opioide, anxiolitice, hipnotice și sedative (inclusiv benzodiazepine), antipsihotice, antidepressive, anestezice generale, fenotiazine, gabapentin și alcool.

Cimetidina inhibă metabolismul morfinei.

S-a observat o expunere întârziată și redusă a terapiei antitrombotice orale cu inhibitori P2Y12 la pacienții cu sindrom coronarian acut care erau tratați cu morfină. Această interacțiune poate fi legată de motilitatea gastrointestinală redusă și este valabilă și în cazul altor opioizi. Nu se cunoaște relevanța clinică, însă datele indică potențialul de scădere a eficacității inhibitorului P2Y12 la pacienții cărora li se administrează concomitent morfină și un inhibitor al P2Y12 (vezi pct. 4.4). La pacienții cu sindrom coronarian acut, la care morfina nu poate fi întreruptă și inhibarea rapidă a P2Y12 este considerată esențială, poate fi avută în vedere administrarea unui inhibitor P2Y12 parenteral.

Administrarea concomitentă de rifampicină poate diminua efectele morfinei.

Administrarea concomitentă de IMAO sau la cel puțin 2 săptămâni de la întreruperea utilizării lor nu este recomandată.

Morfina administrată concomitant cu trovafloxacină scade biodisponibilitatea acesteia. Se recomandă administrarea morfinei la distanță de trovafloxacină (dacă este posibil, peste 2 ore).

Analgezicele opioide mixte de tip agonist/antagonist (de ex: buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu trebuie administrate pacienților care au urmat o cură de tratament cu un analgezic opioid agonist pur.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile pe animale au demonstrat că morfină poate reduce fertilitatea (vezi pct. 5.3. „Date preclinice de siguranță”).

Sarcina

Utilizarea acestui medicament trebuie să fie evitată pe cât posibil la femeile care sunt însărcinate sau care alăptează.

Utilizarea de morfină în timpul sarcinii poate avea ca rezultat sindromul de întrerupere la nou-născuți.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sevredol are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nu este recomandată utilizarea morfinei la conducătorii auto.

4.8 Reacții adverse

La doze obișnuite, cele mai frecvente reacții adverse sunt greața, vărsăturile, constipația și somnolența. În cazul tratamentului de lungă durată cu Sevredol, greața și vărsăturile nu apar în mod obișnuit, dar dacă totuși este necesar se poate asocia un antiemetic. Constipația poate fi tratată cu laxative adecvate.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Reacții adverse | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi) |
|-----------------|----------------------------------|--|--|---|
|-----------------|----------------------------------|--|--|---|

| | | | | |
|---|-----------------------|--|---|--|
| | | | <1/10) | estimată din datele disponibile) |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | | | Reacții de hipersensibilitate | Reacții anafilactice Reacții anafilactoide |
| <i>Tulburări psihice</i> | | Confuzie Insomnie | Agitație Euforie Halucinații Modificări ale stării de dispoziție | Tulburări ale gândirii Dependență medicamentoasă Disforie Anxietate |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | | Amețeli Cefalee Contractii musculare involuntare Somnolență | Convulsii Hipertonie Parestezie Sincopă | Hiperalgezie (vezi pct. 4.4), Alodinie (vezi pct. 4.4), Sindromul de apnee în somn |
| <i>Tulburări oculare</i> | | | Tulburări vizuale | Mioză |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | | | Vertij | |
| <i>Tulburări vasculare</i> | | | Eritem tranzitor al feței Hipotensiune arterială | |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | | | Edem pulmonar Deprimare respiratorie Bronhospasm | Reflex de tuse diminuat (sau oprirea tusei) |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | Greață Constipație | Durere abdominală Anorexie Xerostomie Vărsături | Dispepsie Ileus Modificări ale gustului | |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | | | Enzime hepatice crescute | Colică biliară |
| <i>Afecțiunii cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | Hiperhidroză Erupție cutanată tranzitorie | Urticarie | |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | | | Retenție urinară | |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i> | | | | Amenoree Libidou scăzut Disfuncție erectilă |

| | | | | |
|---|--|--|------------------|---|
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | | Astenie, Fatigabilitate, Malaise Prurit | Edeme periferice | Toleranță la medicament Sindrom de sevraj (abstinență)* Sindrom de abstinență la nou-născuți |
|---|--|--|------------------|---|

*Dependență de medicament și sindrom de întrerupere abstinență)

Utilizarea analgezicelor opioide poate fi asociată cu dezvoltarea dependenței fizice și/sau psihice sau a toleranței. Sindromul de abstinență se poate precipita atunci când administrarea opioidului este întreruptă brusc sau când se administrează antagoniști ai opioidelor sau, uneori, poate apărea între doze. Pentru gestionare, vezi pct. 4.4.

Simptomele sevrajului fiziologic includ: dureri în corp, tremor, sindromul picioarelor neliniștite, diaree, colică abdominală, greață, simptome asemănătoare gripei, tahicardie și midriază. Simptomele psihice includ stare disforică, anxietate și iritabilitate. În dependența de medicamente, deseori este implicată „nevoia de medicamente”.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Semnele intoxicației cu morfină și ale supradozării sunt: mioză, deprimare respiratorie respiratorie (poate produce decesul), somnolență și hipotensiune arterială. În cazuri mai severe, pot apărea insuficiență circulatorie, pneumonie de aspirație și comă profundă. În cazurile de supradozaj cu opioide s-a raportat rabdomioliză care a condus la insuficiență renală, hipotonie musculară scheletică, bradicardie, hipotensiune arterială și deces.

Tratamentul supradozajului cu morfină

Primul ajutor se va acorda în sensul deblocării căilor respiratorii și instituirii respirației asistate sau controlate.

În cazul supradozării masive, se administrează intravenos naloxonă 0,8 mg. Se repetă la intervale de 2-3 minute, dacă este necesar, sau se administrează în perfuzie 2 mg naloxonă în 500 ml de ser fiziologic sau dextroză 5% (0,004 mg/ml).

Rata perfuziei se va corela cu doza administrată precedent *in bolus* și trebuie să fie în concordanță cu răspunsul pacientului. Totuși, deoarece durata de acțiune a naloxonei este relativ scurtă, pacientul trebuie monitorizat cu atenție până la reinstalarea respirației spontane.

Pentru o supradozare mai puțin severă, se va administra intravenos naloxonă 0,2 mg, urmată, dacă este nevoie, de creșteri de 0,1 mg la două minute.

Naloxona nu trebuie administrată în absența semnelor clinic semnificative de depresie respiratorie și circulatorie apărute ca urmare a supradozării cu morfină. Naloxona trebuie administrată cu prudență la

persoanele cunoscute sau suspectate a avea dependență fizică de morfină. În aceste cazuri, întreruperea bruscă a opioidului poate provoca un sindrom acut de sevraj. Eliminarea conținutului gastric poate fi utilă în îndepărtarea medicamentului neabsorbit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alcaloizi naturali din opiu, derivați morfینici, codul ATC: N02AA01.

Morfina este un agonist opioid fără acțiune antagonistă.

Sistemul nervos central

Principalele acțiuni cu valoare terapeutică ale morfinei sunt analgezia și sedarea (adică, somnolență și anxioliză).

Morfina produce depresie respiratorie prin acțiune directă asupra centrilor respiratori stem din creier.

Morfina deprimă reflexul de tuse, având efect direct asupra centrului tusei din măduva spinării. Efectele antitusive pot să apară la doze mai mici decât cele necesare de obicei pentru analgezie. Morfina cauzează mioză, chiar și în întuneric total. Pupilele punctiforme sunt un semn de supradozaj cu narcotice, dar nu sunt patognomonice (de exemplu, leziuni, pontine de origine hemoragică sau ischemică poate produce rezultate similare). Midriază marcată mai mult decât mioză poate fi observată împreună cu hipoxia în stabilirea supradozajului cu morfină.

Tractul gastro-intestinal și alte musculaturii netede

Morfina determină o reducere a motilității asociată cu o creștere a tonusului muscular neted în antrumul stomacului și duodenului. Digestia alimentelor la nivelul intestinului subțire este întârziată și peristaltismul este scăzut. Undele peristaltice propulsive în colon sunt scăzute, în timp ce tonul este crescut până la punctul de spasm, rezultând constipația.

Sistemul cardiovascular

Morfina poate produce eliberarea de histamină, asociată cu sau fără vasodilatație periferică. Manifestările eliberării de histamină și/sau vasodilatație periferică pot include prurit, înroșirea feței, ochii roșii, transpirații, și/sau hipotensiune arterială ortostatică.

Sistemul endocrin

Vezi punctul 4.4.

Alte efecte farmacologice

Studiile *in vitro* și studiile efectuate la animale, au demonstrat variate efecte la nivelul componentelor sistemului imunitar, apărând în mod normal cu opioide, cum este morfină. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sevredol, comprimate filmate conține morfină cu eliberare imediată, cu administrare la 4-6 ore.

După administrarea pe cale orală, morfină este bine absorbită în tractul digestiv înainte de a trece printr-o metabolizare semnificativă la nivelul primului pasaj hepatic rezultând o biodisponibilitate mai mică în comparație cu o doză echivalentă cu administrare intravenoasă sau intramusculară. Morfina este de asemenea, metabolizată de către rinichi și mucoasa intestinală. Transformarea metabolică majoră este glucuronidare la morfină - 3 - glucuronid și într-o măsură mai mică la morfină -6- glucuronid. Ambii metaboliți sunt supuși excreției renale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Nu au fost efectuate studii corespunzătoare care să evalueze potențialul mutagen de morfinei. În literatura de specialitate, morfina s-a dovedit a fi mutagenă *in vitro*, crescând fragmentarea ADN-ului din celulele T umane. Morfina a fost raportată ca mutagenă în analiza *in vivo* a micronucleelor de șoarece și pozitivă pentru inducerea de aberații cromozomiale în spermatozoidele de șoarece și limfocitele murine. Studiile efectuate sugerează că, *in vivo*, efecte clastogenice raportate la utilizarea morfinei la șoareci, pot fi legate la o creștere a nivelului de glucocorticoizi produse de morfina la această specie. În contrast cu rezultate pozitive, în studiile *in vitro*, în literatura de specialitate au demonstrat, de asemenea, că morfina nu induce aberații cromozomiale în leucocitele umane sau transfer sau mutații letale la *Drosophila*.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al morfinei.

Toxicitatea reproductivă

Un studiu raportat din literatura de specialitate arată că la femele de șobolan tratate i.p. cu până la 15 mg / kg / zi de morfina înainte de împerechere, până la 30 mg / kg / zi de-a lungul gestației și până la 40 mg / kg / zi postpartum, a redus fertilitatea femelelor și a dus la o creștere a puilor născuți morți, iar la puii vii a redus creșterea, apariția simptomelor de întrerupere la morfina, și suprimarea de producției de spermă.

La masculii de șobolan a fost raportată scăderea fertilității și afectare cromozomială la nivelul gameților.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sevredol 10 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză anhidră

Amidon de porumb pregelatinizat

Povidonă (K 25)

Talc

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 5 mPa.s

Hipromeloză 15 mPa.s

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400

Albastru brilliant FCF (E 133)

Sevredol 20 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză anhidră

Amidon de porumb pregelatinizat

Povidonă (K 25)

Talc

Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Eritrozină, lac de aluminiu (E 127)

Galben amurg FCF, lac de aluminiu (E 110).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Sevredol 10 mg comprimate filmate

Cutie cu blistere PVC-PVDC/Al conținând 30 comprimate filmate

Cutie cu blistere PVC-PVDC/Al conținând 56 comprimate filmate

Cutie cu blistere PVC-PVDC/Al conținând 60 comprimate filmate

Sevredol 20 mg comprimate filmate

Cutie cu blistere PVC-PVDC/Al conținând 30 comprimate filmate

Cutie cu blistere PVC-PVDC/Al conținând 56 comprimate filmate

Cutie cu blistere PVC-PVDC/Al conținând 60 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MUNDIPHARMA Gesellschaft.m.b.H.

Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15

1100 Viena, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9264/2016/01-02-03

9265/2016/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.