



Sevredol® 10 mg/20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevredol® 10 mg
Sevredol® 20 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat (Ph.Eur.)

1 Filmtablette enthält:

Sevredol® 10 mg: 10 mg Morphinsulfat entsprechend 7,5 mg Morphin,
Sevredol® 20 mg: 20 mg Morphinsulfat entsprechend 15,0 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile:

1 Filmtablette enthält:

Sevredol® 10 mg: 207,5 mg Lactose,
Sevredol® 20 mg: 197,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Sevredol® 10/20 mg muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Der empfohlene Bereich der Einzel- und Tagesdosen für Kinder und Erwachsene ist in der folgenden Tabelle angegeben auf der Grundlage einer Einzelgabe 0,2 bis 0,3 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht:

Sevredol® 10 mg

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzel-dosis	Tages-gesamtdosis
Kinder 6–12 Jahre (20–40 kg)	½ – 1 Tablette entsprechend 5–10 mg Morphinsulfat	3–6 Tabletten entsprechend 30–60 mg Morphinsulfat
Jugendliche 12–16 Jahre (40–50 kg)	1–2 Tablette(n) entsprechend 10–20 mg Morphinsulfat	6–12 Tabletten entsprechend 60–120 mg Morphinsulfat
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	1–6 Tablette(n) entsprechend 10–60 mg Morphinsulfat	bis 36 Tabletten entsprechend bis 360 mg Morphinsulfat

Sevredol® 20 mg

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzel-dosis	Tages-gesamtdosis
Jugendliche 12–16 Jahre (40–50 kg)	½ – 1 Tablette entsprechend 10–20 mg Morphinsulfat	3–6 Tabletten entsprechend 60–120 mg Morphinsulfat

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzel-dosis	Tages-gesamtdosis
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	½ – 3 Tablette(n) entsprechend 10–60 mg Morphinsulfat	bis 18 Tabletten entsprechend bis 360 mg Morphinsulfat

Die Einzeldosen können bei nachlassender Wirkung nach 4–6 Stunden wiederholt werden. Die maximalen Tagesdosen sollten das 4–6fache der Einzeldosen nicht überschreiten.

Sind höhere Tagesdosen erforderlich, sind bei der Anwendung andere entsprechend geeignete Wirkstoffstärken alternativ oder in Kombination mit Sevredol® 10/20 mg einzubeziehen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll Sevredol® 10/20 mg besonders vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand können empfindlicher auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosisinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Besondere Hinweise zur Dosisinstellung

Für eine Neueinstellung der Dosis kommen ggf. Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Anwendung, eventuell auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Retardtabletten.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernde wirksame Dosis angestrebt werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Bei Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut und unzerkleinert* mit ausreichend Flüssigkeit – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen.

* Die Tabletten können jedoch mit Hilfe der Bruchrille in zwei gleich große Stücke geteilt werden, sofern die gewünschte Dosierung dies erfordert.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit von den Schmerzbeschwerden.

Sevredol® 10/20 mg sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Sevredol® 10/20 mg erforderlich erscheint, sollte eine

sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

Da das Risiko des Auftretens von Entzugserscheinungen bei plötzlichem Behandlungsabbruch größer ist, sollte die Dosierung nach Absetzen der Behandlung schrittweise verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Sevredol® 10/20 mg darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin, Gelborange S (E 110) (nur Sevredol® 20 mg) oder einen der sonstigen Bestandteile von Sevredol® 10/20 mg,
- Ileus,
- akutem Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung und ggf. Dosisreduktion ist erforderlich bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss,
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen,
- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hypothyreose,
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Bei längerfristiger Anwendung von Sevredol® 10/20 mg kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von Sevredol® 10/20 mg kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Morphin nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Morphin besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotenzial und kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Sevredol® 10/20 mg entwickeln. Daher ist Sevredol® 10/20 mg bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Sevredol® 10/20 mg ist prä- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intraabdominelle Komplikationen wie z.B. eine Darmperforation maskiert werden.

Bei einer Hyperalgesie, die sehr selten insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Sevredol® 10/20 mg zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison) sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

Sevredol® 10 mg und Sevredol® 20 mg sind im Allgemeinen für Kinder unter 6 bzw. 12 Jahren nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

Bei Kindern unter 1 Jahr darf Sevredol® 10/20 mg nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte dieser Wirkstoff Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Die Anwendung von Sevredol® 10/20 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactase-Malabsorption sollten Sevredol® 10/20 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opiode oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komats.

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung (z.B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z.B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können durch Hemmung des Abbaus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten.

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt werden.

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt. Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

Bei Neugeborenen wurden Entzugserscheinungen nach längerer Morphinanwendung während der Schwangerschaft beschrieben.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Da beim Säugling klinisch relevante Konzentrationen erreicht werden können, ist vom Stillen abzuraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Morphin kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist.

Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt Anaphylaktische Reaktionen

Sevredol® 20 mg enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH; Leitsymptom: Hyponatriämie)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychische Erkrankungen

Morphin zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten.

Sehr häufig Stimmungsänderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie

Häufig Veränderungen der Aktivität (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Halluzinationen), Verwirrheitszustände

Sehr selten Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen,

Sehr selten Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen; Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien

Augenerkrankungen

Sehr häufig Miosis
Sehr selten Verschwommenes Sehen,
Doppeltsehen, Nystagmus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich Tachykardie, Bradykardie
Nicht bekannt Palpitationen, Herzversagen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich Blutdruckabfall, Blutdruck-
anstieg
Nicht bekannt Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-
raums und Mediastinums

Selten Bronchospasmen
Sehr selten Dyspnoe
Nicht bekannt Husten vermindert; Atemde-
pression (dosisabhängig);
nicht-kardiogen bedingte
Lungenödeme nach rascher
Dosissteigerung

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig Obstipation (bei Dauerbe-
handlung)
Häufig Erbrechen (besonders zu
Beginn der Behandlung);
Dyspepsie
Selten Erhöhung der Pankreas-
enzyme bzw. Pankreatitis
Sehr selten Darmverschluss, Abdomi-
nalschmerz; Zahnerkrankun-
gen, wobei jedoch ein ur-
sächlicher Zusammenhang
zur Morphin-Behandlung
nicht hergestellt werden
kann.
Nicht bekannt Übelkeit, Mundtrockenheit
(beides dosisabhängig)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten Gallenkoliken
Sehr selten Erhöhung leberspezifischer
Enzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-
zellgewebes

Häufig Schwitzen, Urtikaria, Pruritus
Sehr selten Andere Hautausschläge
(z. B. Exantheme)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno-
chenerkrankungen

Sehr selten Muskelspasmen, Muskelri-
gidity

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig Harnretention
Selten Nierenkoliken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und
der Brustdrüse

Sehr selten Erektionsstörungen, Ame-
norrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-
den am Verabreichungsort

Gelegentlich Unwohlsein
Selten Körperliche Abhängigkeit mit
Arzneimittelentzugssyndrom
Sehr selten Asthenie, Schüttelfrost, peri-
phere Ödeme
Nicht bekannt Müdigkeit, Toleranzentwick-
lung

4.9 Überdosierung*Symptome der Intoxikation*

Da die Empfindlichkeit auf Morphin indivi-
duell stark schwankt, können Intoxikations-
erscheinungen beim Erwachsenen ab Ein-
zeldosen auftreten, die einer subkutanen
und intravenösen Gabe von ca. 30 mg ent-
sprechen. Bei Karzinompatienten werden
diese Werte oft überschritten, ohne grie-
vante Nebenwirkungen hervorzurufen.

Die Opiatvergiftung äußert sich durch die
Trias: Miosis, Atemdepression und Koma.
Die Pupillen sind zunächst stecknadelkopf-
groß. Bei starker Hypoxie dilatieren sie je-
doch. Die Atmung ist stark reduziert (bis
auf 2–4 Atemzüge pro Minute). Der Patient
wird zyanotisch.

Überdosierung mit Morphin führt zu Be-
nommenheit und Stupor bis hin zum Koma.
Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt
jedoch bei fortschreitender Intoxikation ra-
pide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann
in einen Schockzustand übergehen. Tachy-
kardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse
bis hin zum Nierenversagen können auftre-
ten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Ske-
lettmuskulatur wird relaxiert; gelegentlich
können, insbesondere bei Kindern, genera-
lisierte Krämpfe auftreten. Der Tod tritt
meist durch Ateminsuffizienz oder durch
Komplikationen wie z. B. pulmonales Ödem
ein.

Therapie von Intoxikationen

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstill-
stand sind Beatmung, Intubation und die
intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten
(z. B. 0,4 mg Naloxon i. v.) angezeigt. Bei
anhaltender Ateminsuffizienz muss die Ein-
zeldosis 1–3-mal in dreiminütigen Abstän-
den wiederholt werden, bis die Atemfre-
quenz normalisiert ist und der Patient auf
Schmerzreize reagiert.

Strenge Überwachung (mind. 24 Stunden)
ist notwendig, da die Wirkung des Opiat-
antagonisten kürzer ist als die des Mor-
phins, so dass mit einem erneuten Auftre-
ten der Ateminsuffizienz gerechnet werden
muss.

Die Dosis des Opiatantagonisten beträgt
bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg pro kg
Körpergewicht.

Ferner können Maßnahmen zum Schutz
vor Wärmeverlust und zur Volumenthera-
pie erforderlich sein.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-
SCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode

ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Phenanthren-Alkaloid aus
Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opiat-
agonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine
ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, se-
dierend, tranquillisierend, atemdepressiv,
miotisch, antidiuretisch, emetisch und anti-
emetisch (Späteeft) und geringgradig
Blutdruck und Herzfrequenz senkend.

Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkteren
im Bereich der Gallenwege, Steigerung des
Tonus der Harnblasenmuskulatur und des
Blasenschließmuskels, Verzögerung der
Magenentleerung durch Pyloruskonstrik-
tion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz
durch Histaminfreisetzung sowie bei Asth-
matikern Bronchospasmus, Beeinflussung
der hypophysär-hypothalamischen Achse
und damit Beeinflussung der Hormonwir-
kung von Kortikoiden, Sexualhormonen,
Prolactin und antidiuretischem Hormon.
Eine Manifestation klinischer Symptome
aufgrund dieser Hormonveränderungen
kann möglich sein.

Der Wirkungseintritt nach oraler Applikation
erfolgt nach 30–90 Minuten. Die Wirkdauer
beträgt ca. 4–6 Stunden und ist bei retar-
dierter Wirkstofffreisetzung erheblich ver-
längert.

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer
oder subkutaner Applikation erfolgt nach
15–30 Minuten, nach intravenöser Gabe in
wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt
unabhängig von diesen Applikationsarten
ca. 4–6 Stunden. Nach epiduraler und in-
trathekal Gabe sind lokal begrenzte anal-
getische Wirkungen bereits nach wenigen
Minuten nachweisbar. Die Wirkdauer be-
trägt bei epiduraler Anwendung ca.
12 Stunden und geht bei intrathekalen
Gabe noch darüber hinaus.

In vitro- und Tierstudien zeigen unter-
schiedliche Effekte natürlicher Opiode, wie
Morphin, auf Komponenten des Immun-
systems. Die klinische Bedeutung dieser
Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Morphin wird nach oraler Applikation relativ
rasch – vorwiegend aus dem oberen Dün-
ndarm – und geringfügig auch aus dem Ma-
gen – resorbiert. Die geringe absolute Bio-
verfügbarkeit (20%–40%) ist auf einen
ausgeprägten first-pass-Effekt zurückzu-
führen.

Morphin wird zu ca. 20–35% an Plasma-
proteine, bevorzugt an die Albuminfraktion,
gebunden.

Das Verteilungsvolumen von Morphin wird
mit 1,0–4,7 l/kg nach i. v. Einmalgabe von
4–10 mg angegeben. Hohe Gewebekon-
zentrationen findet man in der Leber, Niere,
im Gastrointestinaltrakt und im Muskel.
Morphin überwindet die Blut-Hirnschranke.

Morphin wird vorwiegend in der Leber, aber
auch im Darmepithel metabolisiert. Der
wesentliche Schritt ist die Glucuronidierung
der phenolischen Hydroxylgruppe mittels
der hepatischen UDP-Glucuronyltransfera-
se und N-Demethylierung.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-
glucuronid und in geringerer Menge Mor-
phin-6-glucuronid. Außerdem entstehen
unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxi-
dative Stoffwechselprodukte wie Normor-
phin, Morphin-N-oxid und ein in 2-Stellung
hydroxyliertes Morphin. Die Halbwertszeit
der Glucuronide ist erheblich länger als die
des freien Morphins. Das Morphin-6-gluc-
uronid ist biologisch wirksam. Es ist möglich,

Sevredol® 10 mg/20 mg



dass eine verlängerte Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf diesen Metaboliten zurückzuführen ist.

Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Applikation ca. 80% des verabreichten Morphins wiedergefunden (10% unverändertes Morphin, 4% Normorphin und 65% als Glucuronide, davon Morphin-3-glucuronid : Morphin-6-glucuronid (10 : 1). Die Eliminationshalbwertszeit von Morphin unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Sie liegt nach parenteraler Gabe durchschnittlich zwischen 1,7 und 4,5 Stunden, gelegentlich wurden auch Werte um 9 Stunden gefunden. Etwa 10% der Morphin-Glucuronide werden über die Galle mit dem Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei fortgesetzter Anwendung von Morphin nimmt die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Morphin ab. Diese Gewöhnung kann so ausgeprägt sein, dass Dosen vertragen werden, die bei erstmaliger Anwendung infolge Atemdepression toxisch wirken. Aufgrund der euphorischen Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz eingenommen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sevredol® 10 mg

Lactose, vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon (K25), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), [pflanzlich], Talkum, Macrogol 400, Hypromellose (E464), Brilliantblau (E133), Titan-dioxid (E171).

Sevredol® 20 mg

Lactose, vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon (K25), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Polyvinylalkohol (teilweise hydrolysiert), Macrogol 3350, Gelborange S (E110), Erythrosin (E127), Titan-dioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Blister mit Aluminium – Rückfolie mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701 - 0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Sevredol® 10 mg – 25932.00.00
Sevredol® 20 mg – 25932.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung
04/06/1992

Datum der Verlängerung der Zulassung
24/03/2006

10. STAND DER INFORMATION

11/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt