



# Sevredol® 10/20 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevredol® 10 mg Filmtabletten  
Sevredol® 20 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat

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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Sevredol 10 mg sind längliche blaue Filmtabletten mit einer Bruchrille und der Prägung *IR 10* auf einer Tablettenseite.

Sevredol 20 mg sind längliche pinkfarbene Filmtabletten mit einer Bruchrille und der Prägung *IR 20* auf einer Tablettenseite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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
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 Dosis-einstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

#### Besondere Hinweise zur Dosis-einstellung

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 und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernd 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 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 weiterbesteht. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

#### Absetzen der Therapie

Bei abruptem Absetzen der Gabe von Opioiden kann sich ein Abstinenzsyndrom einstellen. Daher sollte die Dosis vor dem Absetzen schrittweise reduziert werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S (E110) (nur Sevredol 20 mg) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ileus,
- Akutem Abdomen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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 (schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schweres Bronchialasthma),
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalt),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- Hypothyreose,
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

#### Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Sevredol 10/20 mg und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte eine gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten sein, für die

keine alternativen Behandlungsoptionen in Frage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Sevredol 10/20 mg gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuungspersonen anzuweisen, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)**

Bei längerfristiger Anwendung von Sevredol 10/20 mg kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit dem 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 (Abstinenzsyndrom) auftreten. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform verringert werden. 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. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

Morphin besitzt ähnlich wie andere starke Opioide ein Missbrauchspotential 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 intraabdominale Komplikationen wie z. B. eine Darmperforation maskiert werden.

Insbesondere bei hohen Dosen kann Hyperalgesie auftreten, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Morphindosis anspricht. Eine Reduzierung der Morphindosis oder eine Umstellung des Opioids kann erforderlich sein.

#### **Nebenniereninsuffizienz**

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Ersatztherapie mit Glukokortikoiden erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedriger Blutdruck sein.

#### **Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolaktin-Konzentrationen**

Die Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolaktin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

#### **Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit (SZK)**

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen ATS und der Anwendung von Morphin bei SZK-Patienten, die während einer vaso-okklusiven Krise mit Morphin behandelt werden, ist eine engmaschige Überwachung auf ATS-Symptome angezeigt.

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.

Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin sollte während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierungen von Morphin angepasst werden.

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**

##### **Sedativa und andere zentral dämpfend wirkende Arzneimittel:**

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquillizer/Anxiolytika, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, starken Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas oder tödlichen Ausgangs. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 Kreislaufkennung mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Fertilität**

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

##### **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.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

##### **Entbindung**

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression 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.



# Sevredol® 10/20 mg Filmtabletten

Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel 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 oder anaphylaktoide Reaktionen

Sevredol 20 mg enthält den Farbstoff Gelborange S (E110). 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

#### Psychiatrische 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 Aktiviertheit (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Halluzinationen), Verwirrtheitszustände

Sehr selten verminderte Libido

Nicht bekannt Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen

Sehr selten Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen

Nicht bekannt Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien, Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig Miosis

Sehr selten Verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt Vertigo

#### Herzkrankungen

Gelegentlich Tachykardie, Bradykardie

Nicht bekannt Palpitationen, Herzversagen

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg

Nicht bekannt Hitzegefühl

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten Bronchospasmen

Sehr selten Dyspnoe

Nicht bekannt Husten vermindert, Atemdepression (dosisabhängig), nicht kardiogen bedingte Lungenödeme nach rascher Dosissteigerung

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Obstipation (bei Dauerbehandlung)

Häufig Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Dyspepsie

Selten Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis

Sehr selten Darmverschluss, Abdominalschmerz, Zahnerkrankungen, wobei jedoch ein ursächlicher 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 Unterhautzellgewebes

Häufig Hyperhidrosis, Urtikaria, Pruritus

Sehr selten Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten Muskelspasmen, Muskelrigidität

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig Harnretention

Selten Nierenkoliken

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten Erektionsstörungen, Amenorrhö

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig Unwohlsein, Asthenie, Ermüdung

Sehr selten Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom (Abstinenzsyndrom), Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz einhergehen. Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioidantagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten. Behandlungsempfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

Zu den körperlichen Entzugssymptomen gehören: Körperschmerzen, Tremor, Restless Legs Syndrom, Diarrhö, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psychische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angst und Reizbarkeit. Arzneimittelabhängigkeit geht häufig mit „Drogenhunger“ einher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome der Intoxikation

Da die Empfindlichkeit auf Morphin individuell stark schwankt, können Intoxikationserscheinungen beim Erwachsenen ab Einzeldosen auftreten, die einer subkutanen und intravenösen Gabe von ca. 30 mg entsprechen. Bei Karzinompatienten werden diese Werte oft überschritten, ohne gravierende Nebenwirkungen hervorzurufen.

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

Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen.

Überdosierung mit Morphin führt weiterhin zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse bis hin zum Nierenversagen können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert; gelegentlich können, insbesondere bei Kindern, generalisierte Krämpfe auftreten. Der Tod tritt meist durch Ateminsuffizienz oder durch Komplikationen wie z. B. pulmonales Ödem ein.

### Therapie von Intoxikationen

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die

intravenöse Gabe eines Opioidantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon i.v.) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1–3 Mal in dreiminütigen Abständen wiederholt werden, bis die Atemfrequenz normalisiert ist und der Patient auf Schmerzreize reagiert.

Strenge Überwachung (mind. 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer ist als die des Morphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss. Die Dosis des Opioidantagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg pro kg Körpergewicht.

Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und zur Volumentherapie erforderlich sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid  
ATC-Code: N02AA01

#### Wirkmechanismus

Morphin ist ein Phenanthren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opioidagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren.

#### Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillisierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteffekt) und geringgradig Blutdruck- und Herzfrequenz-senkend.

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).

#### Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkter im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus.

Endokrines System siehe Abschnitt 4.4.

Der Wirkungseintritt nach oraler Applikation erfolgt nach 30–90 Minuten. Die Wirkdauer beträgt ca. 4–6 Stunden und ist bei retardierter Wirkstofffreisetzung erheblich verlängert.

*In-vitro*- und Tierstudien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opiode, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Morphin wird nach oraler Applikation relativ rasch – vorwiegend aus dem oberen Dünndarm und geringfügig auch aus dem Magen – resorbiert. Die geringe absolute Bio-

verfügbarkeit (20%–40%) ist auf einen ausgeprägten First-Pass-Effekt zurückzuführen.

Morphin wird zu ca. 20–35% an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Außerdem entstehen unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxidative Stoffwechselprodukte wie Normorphin, 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-glucuronid ist biologisch wirksam. Es ist möglich, dass eine verlängerte Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf diesen Metaboliten zurückzuführen ist.

#### Elimination

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 den Faeces ausgeschieden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Mutagenes und tumorigenes Potential

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.

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

#### Reproduktionstoxikologie

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 Tierespezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

## 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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH  
De-Saint-Exupéry-Straße 10  
60549 Frankfurt am Main  
Telefon: (0 69) 506029-000  
Telefax: (0 69) 506029-201

## 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 Erteilung der Zulassung  
04. Juni 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
24. März 2006

## 10. STAND DER INFORMATION

10.2018



# Sevredol® 10/20 mg Filmtabletten

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt