

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Capros[®] akut 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 7,52 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 3,11 mg Natrium (als Natriumchlorid und Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E223)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose oder fast farblose, partikelfreie Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von 3,0-4,5.

Die Osmolalität der Lösung beträgt 270-312 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Capros akut wird zur symptomatischen Linderung starker Schmerzen bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten anzupassen.

Erwachsene

Die übliche subkutane oder intramuskuläre Dosis bei Erwachsenen beträgt 10 mg alle 4 Stunden bei Bedarf, kann jedoch zwischen 5 mg und 20 mg liegen.

Die übliche intravenöse Dosis bei Erwachsenen beträgt 2,5 mg bis 15 mg, nicht öfter als alle 4 Stunden, bei Bedarf; die Dosierung und das Dosierungsintervall müssen jedoch abhängig vom Ansprechen des Patienten titriert werden, und es müssen Anpassungen vorgenommen werden, bis eine Analgesie erreicht ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten

Wegen der atemdepressiven Wirkung ist Vorsicht geboten, wenn Morphin bei älteren oder geschwächten Patienten angewendet wird. Eine Reduzierung der Dosis ist ratsam.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist ein längeres Dosierungsintervall in Erwägung zu ziehen. Vorsicht ist geboten, wenn Morphin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet wird.

Nierenfunktionsstörung

Bei mäßiger bis starker Nierenfunktionsstörung ist unter Umständen eine reduzierte Erhaltungsdosis erforderlich.

Für Begleiterkrankungen, bei denen eine Reduzierung der Dosis angemessen sein kann, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären, subkutanen oder intravenösen Anwendung

Bei ödematösen Patienten ist eine subkutane Anwendung nicht geeignet.

Capros akut darf nicht epidural oder intrathekal angewendet werden, da das Arzneimittel ein Konservierungsmittel enthält.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Capros akut sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Capros akut nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

Capros akut sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Atemdepression
- Akute Alkoholintoxikation
- Gallenkolik (siehe auch Erkrankungen der Gallenwege, Abschnitt 4.4)
- Kopfverletzungen, komatöse Patienten oder erhöhter intrakranieller Druck. Die hervorgerufene Sedierung und Pupillenveränderungen können ein genaues Monitoring des Patienten stören.
- Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die zu einer Erhöhung des Liquordrucks führen kann.
- Übermäßige Bronchialsekretion
- Akute Lebererkrankung
- Risiko eines paralytischen Ileus
- Phäochromozytom (aufgrund des Risikos einer pressorischen Reaktion auf Histaminfreisetzung)
- Akute Durchfallzustände im Zusammenhang mit einer Antibiotika-induzierten pseudomembranösen Kolitis oder eine durch Vergiftung verursachte Diarrhoe (bis das toxische Material ausgeschieden ist)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Morphin sollte bei Patienten mit Asthma oder eingeschränkter respiratorischer Reserve (einschließlich Cor pulmonale, Kyphoskoliose, Emphysem, starke Adipositas) sowie in den folgenden Fällen, in reduzierten Dosen oder mit Vorsicht angewendet werden:

- Bei Patienten mit Prostatahypertrophie, Myasthenia gravis
- Die Anwendung von Morphin bei Kindern mit Leberfunktionsstörung kann ein Koma auslösen.
- Die subkutane Anwendung ist nicht geeignet, wenn die Gewebepfusion beeinträchtigt ist oder ein Ödem vorliegt.
- Es sollte erwogen werden, prophylaktisch Laxanzien zu verordnen, wenn eine Behandlung mit starken Opioiden bei Kindern eingeleitet wird.
- Prophylaktische Laxanzien sollten immer verordnet werden, wenn eine Behandlung mit starken Opioiden bei Kindern begonnen wird.
- Eine respiratorische Unterstützung sollte für nicht beatmete Neugeborene und Kinder < 1 Jahr verfügbar sein, da solche Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für Atemdepression haben.

Morphin ist bei Säuglingen und Kleinkindern mit Vorsicht anzuwenden, da diese aufgrund ihres niedrigeren Körpergewichts empfindlicher gegenüber Opioiden sein können.

Die Anwendung während eines akuten Asthmaanfalls ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Allgemein sollten Opioid-Analgetika bei Patienten mit Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Harnröhrenverengung, Hypotonie, Schock, entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen oder Anfallsleiden mit Vorsicht oder in reduzierten Dosen angewendet werden.

Nach einer Enzephalitis können die Wirkungen von Morphin verstärkt sein.

Behandlung mit MAO-Hemmern, siehe Abschnitt 4.5.

Leber- und Gallenerkrankungen

Morphin kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck zunimmt und das Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt. Bei Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege kann Morphin daher Schmerzen verstärken (die Anwendung bei Gallenkolik ist eine Gegenanzeige, siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten, die Morphin nach einer Cholezystektomie erhielten, wurden biliäre Schmerzen ausgelöst.

Vorsicht ist geboten, wenn Morphin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet wird, da es in der Leber metabolisiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Starke und länger anhaltende Atemdepression trat bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf, bei denen Morphin angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Capros akut können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Capros akut kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid use disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Capros akut kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Capros akut und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Palliativbehandlung: bei der Kontrolle von Schmerzen bei unheilbaren Krankheiten sollten diese Bedingungen nicht zwingend ein Hindernis für die Anwendung sein.

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.

Morphin hat ein Missbrauchspotential, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist und sollte bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

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.

Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y12-Inhibitoren

Eine verminderte Wirksamkeit der P2Y12-Inhibitor-Therapie wurde innerhalb des ersten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Morphinsulfat und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Morphinsulfat gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

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).

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.

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 Amenorrhoe.

Capros akut enthält Natrium

Capros akut enthält 3,11 mg Natrium pro Milliliter.

Capros akut enthält Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E233). Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

In Verbindung mit Morphinbehandlung wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, berichtet. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von AGEP informiert und darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls bei ihnen solche Symptome auftreten.

Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Hautreaktionen hinweisen, sollte Morphin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, anderer Beruhigungsmittel, Muskelrelaxanzien, Antihypertensiva, **Gabapentin oder Pregabalin** und Alkohol, erhalten. Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen, können auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin eingenommen werden.

Alkohol: Verstärkte sedative und hypertensive Wirkungen.

Antiarrhythmika: Es kann zu einer verzögerten Resorption von Mexiletin kommen.

Antibakterielle Arzneimittel: Es wurde nachgewiesen, dass das Opioid-Analgetikum Papaveretum (Mischung aus Morphinhydrochlorid, Codeinhydrochlorid und Papaverinhydrochlorid) die Plasmakonzentration von Ciprofloxacin senkt. Der Hersteller von Ciprofloxacin weist darauf hin, dass eine Prämedikation mit Opioid-Analgetika vermieden werden sollte.

Antidepressiva, Anxiolytika, Hypnotika: Es wurde über schwere ZNS-Exzitation oder -Depression (Hypertonie oder Hypotonie) bei gleichzeitiger Anwendung von Pethidin und Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) einschließlich Selegilin, Moclobemid und Linezolid berichtet. Da es möglich ist, dass eine ähnliche Wechselwirkung mit anderen Opioid-Analgetika auftreten kann, sollte Morphin bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden und eine Reduzierung der Dosierung in Erwägung gezogen werden.

Die sedativen Effekte von Morphin (Opioid-Analgetikum) werden verstärkt, wenn es zusammen mit ZNS-Depressiva wie Hypnotika, Anxiolytika, trizyklischen Antidepressiva und sedierenden Antihistaminika angewendet wird.

Antipsychotika: Mögliche verstärkte sedative und hypotensive Wirkung.

Antidiarrhoika und antiperistaltische Arzneimittel (wie Loperamid und Kaolin):
Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer schweren Obstipation erhöhen.

Anticholinergika: Wirkstoffe wie Atropin antagonisieren Morphin-induzierte Atemdepression und können biliäre Spasmen teilweise rückgängig machen, wirken jedoch additiv auf die gastrointestinalen Effekte und die Effekte auf die Harnwege. Folglich können während einer intensiven anticholinergen analgetischen Therapie schwere Obstipation und Harnretention auftreten.

Metoclopramid und Domperidon: Es kann zu einem Antagonismus der gastrointestinalen Effekte von Metoclopramid und Domperidon kommen.

Cimetidin verstärkt die Opioid-Analgesie mit vernachlässigbarer Atemdepression.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund einer additiven, das ZNS dämpfenden Wirkung das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Nimodipin kann die analgetische Wirkung von Morphin verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine Reduzierung der Morphindosis in Erwägung zu ziehen.

Gemischte Morphin-Agonisten/-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) verringern die analgetische Wirkung durch kompetitive Hemmung von Rezeptoren, wodurch das Risiko von Absetzsymptomen erhöht wird.

Gabapentin oder Pregabalin: Bei der Wahl der Behandlung ist das Risiko von ZNS-Symptomen zu beachten. Wenn die beiden Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden, sollte eine Reduktion der Gabapentin-Dosis in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten daher sorgfältig auf Anzeichen einer ZNS-Depression überwacht werden, wie z. B. Schläfrigkeit; die Dosis von Gabapentin oder Morphin ist entsprechend zu reduzieren.

Orale P2Y12 Thrombozytenhemmung

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y12-Inhibitoren zur Thrombozytenhemmung beobachtet. Diese Wechselwirkung könnte mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und besteht auch bei anderen Opioiden. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen das Potenzial für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund der genotoxischen Eigenschaften von Morphin (siehe Abschnitt 5.3) sollte es nicht bei zeugungsfähigen Männern und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn es wird eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewendet.

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Morphin zu einer Schädigung des Fetus führen kann, wenn es während der Schwangerschaft

angewendet wird. Morphin sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt.

Morphin überwindet die Plazentaschranke. Eine Anwendung während der Entbindung kann eine Atemdepression beim Neugeborenen und eine gastrale Stase während der Entbindung verursachen und damit das Risiko einer Inhalationspneumonie erhöhen.

Daher ist es nicht ratsam, Morphin während der Entbindung anzuwenden.

Bei Neugeborenen von Opioid-abhängigen Müttern können Entzugssymptome auftreten, wie Hyperirritabilität des ZNS, gastrointestinale Dysfunktion, Atemnotsyndrom und unklare autonome Symptome wie Gähnen, Niesen, Fleckenbildung und Fieber.

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

Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden, daher kann es beim Neugeborenen zu einer Opioid-Toxizität wie z. B. Atemdepression kommen. Die Anwendung von Morphin während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3.).

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

Morphin verursacht Benommenheit; Patienten sollten daher eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

Dieses Arzneimittel kann die kognitive Funktion und die Fähigkeit eines Patienten, ein Fahrzeug sicher zu führen, beeinträchtigen. Wenn dieses Arzneimittel verordnet wird, sollte den Patienten Folgendes mitgeteilt werden:

- Es ist wahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit beeinflusst.
- Führen Sie kein Fahrzeug, bevor Sie nicht wissen, wie das Arzneimittel bei Ihnen wirkt.

4.8 Nebenwirkungen

Eine Atemdepression ist das schwerwiegendste Therapierisiko (siehe Abschnitt 4.9).

In üblichen Dosierungen sind die häufigsten Nebenwirkungen von Opioid-Analgetika Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Benommenheit und Verwirrtheit. Eine Toleranz gegenüber diesen Nebenwirkungen (mit Ausnahme von Obstipation) entwickelt sich im Allgemeinen unter Langzeitanwendung. Sedierung nimmt üblicherweise nach wenigen Tagen der Anwendung ab. Übelkeit und Erbrechen nehmen während Langzeitanwendung ab. Spasmen der Gallenwege und der Harnwege können bei prädisponierten Personen auftreten. Die atemdepressive Wirkung ist dosisabhängig und selten ein klinisches Problem. Gewöhnung und Toleranz verursachen gewöhnlich keine Probleme in der Behandlung starker Krebschmerzen. Obstipation kann mit entsprechenden Laxanzien behandelt werden. Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion		Anaphylaktische Reaktionen Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit Insomnie	Agitation Euphorie Halluzinationen Stimmungsveränderungen Dysphorie		Drogen-/ Arzneimittel-abhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit	Schwindelgefühl Kopfschmerzen Somnolenz Sedierung Hyperhidrose	Krampfanfälle Hypertonie		Allodynie Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4) Myoklonus Mentale Eintrübung Schwindel Psychische Abhängigkeit
Augenerkrankungen		Miosis			Verschwommen- oder Doppeltsehen oder andere Veränderungen des Sehvermögens
Herzerkrankungen			Palpitationen		Bradykardie Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Gesichtsrötung	Orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenödem Atemdepression		Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Appetitverlust Erbrechen Mundtrockenheit Obstipation Übelkeit			Gallenkoliken Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Kontaktdermatitis	Urtikaria Pruritus		Hautausschlag Schwitzen Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention			Miktions-schwierigkeiten Ureterspasmus Antidiuretische Wirkung
Leber- und Gallenerkrankungen					Veränderungen der Leberenzyme Spasmus des Sphincter Oddi
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Verminderte Libido Verminderte Potenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen Reizung am Verabreichungsort		Arzneimittelentzugs-(Abstinenz-) Syndrom Arzneimitteltoleranz Muskelrigidität

Es entwickelt sich eine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden auf die Blase. Die euphorisierende Wirkung von Morphin hat zu dessen Missbrauch geführt, und es kann zu einer körperlichen und psychischen Abhängigkeit kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 Opioid-Antagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten.

Zu den körperlichen Entzugssymptomen gehören: Körperschmerzen, Tremor, Restless-legs-Syndrom, Diarrhoe, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psychische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angstzustände 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

Die toxischen Dosen variieren stark von Person zu Person, und regelmäßige Anwender können hohe Dosen vertragen.

Die Triade von Atemdepression, Koma und verengten Pupillen gilt als Hinweis für eine Opioid-Überdosierung; dabei erweitern sich die Pupillen, wenn sich eine Hypoxie entwickelt. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

Andere Symptome einer Opioid-Überdosierung sind Hypothermie, Verwirrtheit, starker Schwindel, starke Benommenheit, Hypotonie, Bradykardie, Kreislaufversagen, Lungenödem, starke Nervosität oder Unruhe, Halluzinationen, Krampfanfälle (insbesondere bei Neugeborenen und Kindern), Aspirationspneumonie. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen. Über Rhabdomyolyse, die zum Nierenversagen führte, wurde bei Überdosierung berichtet.

Therapie: Die medikamentöse Behandlung einer Überdosierung beinhaltet die sofortige Verabreichung des spezifischen Opioid-Antagonisten Naloxon, wenn Koma oder Bradypnoe vorliegen, unter Anwendung eines der empfohlenen Dosierungsschemata. Bei Bedarf sollte sowohl respiratorische als auch kardiovaskuläre Unterstützung durchgeführt werden.

Naloxon ist indiziert bei Vorliegen von Koma oder Atemdepression. Die Patienten sind sorgfältig auf ein Wiederauftreten der ZNS-Depression und der Atemdepression zu beobachten. Die Plasmahalbwertszeit von Naloxon ist kürzer als diejenige aller Opioid-Analgetika - es können wiederholte Dosen von Naloxon erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein aus Opium gewonnenes Narko-Analgetikum, das hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und die glatte Muskulatur wirkt.

Morphin ist ein potentes Analgetikum mit kompetitiven agonistischen Wirkungen am μ -Rezeptor. Von diesem wird angenommen, dass er zahlreiche andere Wirkungen von Morphin wie Atemdepression, Euphorie, Hemmung der Darmmotilität und körperliche Abhängigkeit vermittelt. Es ist möglich, dass Analgesie, Euphorie und Abhängigkeit auf die Effekte von Morphin auf einen μ -1-Rezeptor-Subtyp

zurückzuführen sind, während die Atemdepression und die Hemmung der Darmmotilität möglicherweise auf Wirkungen an einem μ -2-Rezeptor-Subtyp zurückzuführen sind.

Morphin ist auch ein kompetitiver Agonist am κ -Rezeptor, der spinale Analgesie, Miosis und Sedierung vermittelt. Morphin hat keine signifikanten Wirkungen an den anderen beiden wichtigen Opioidrezeptoren, den δ - und σ -Rezeptoren.

Morphin unterdrückt Husten direkt durch eine Wirkung auf das Hustenzentrum in der Medulla. Morphin verursacht auch Übelkeit und Erbrechen durch direkte Stimulation der Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema der Medulla. Morphin löst die Freisetzung von Histamin aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Morphin wird nach oraler Anwendung unterschiedlich resorbiert; nach subkutaner oder intramuskulärer Anwendung wird es rasch resorbiert.

Blutkonzentration:

Nach einer oralen Dosis von 10 mg als Sulfat werden maximale Serumkonzentrationen von freiem Morphin von etwa 10 ng/ml in 15 bis 60 Minuten erreicht. Nach einer intramuskulären Dosis von 10 mg werden maximale Serumkonzentrationen von 70 bis 80 ng/ml Serum in 10 bis 20 Minuten erreicht. Nach einer intravenösen Dosis von 10 mg werden Serumkonzentrationen von etwa 60 ng/ml in 15 Minuten erhalten, die nach 30 Minuten auf 30 ng/ml und nach 3 Stunden auf 10 ng/ml fallen. Subkutane Dosen ergeben nach 15 Minuten ähnliche Konzentrationen wie intramuskuläre Dosen, bleiben aber in den folgenden 3 Stunden etwas höher. Die kurz nach der Anwendung gemessenen Serumkonzentrationen korrelieren eng mit dem Alter der untersuchten Personen und sind bei älteren Personen erhöht.

Halbwertszeit:

Serum-Halbwertszeit im Zeitraum von 10 Minuten bis 6 Stunden nach intravenöser Anwendung, 2 bis 3 Stunden; Serum-Halbwertszeit im Zeitraum ab 6 Stunden, 10 bis 44 Stunden.

Verteilung:

Breite Verteilung im ganzen Körper, vor allem in Nieren, Leber, Lunge und Milz; niedrigere Konzentrationen treten im Gehirn und in den Muskeln auf. Morphin überwindet die Plazentaschranke und Spuren werden im Schweiß und in der Muttermilch ausgeschieden. Proteinbindung: ca. 35 % an Albumin und an Immunglobuline in Konzentrationen im therapeutischen Bereich gebunden.

Biotransformation:

Hauptsächlich Glucuronsäure-Konjugation mit Bildung von Morphin-3- und -6-Glucuroniden, mit Sulfatkonjugation. N-Demethylierung, O-Methylierung und N-Oxid-Glucuronidbildung erfolgen in der Darmschleimhaut und der Leber. Die N-Demethylierung erfolgt in größerem Umfang nach oraler als parenteraler Anwendung. Der O-Methylierungspfad zur Bildung von Codein wurde in Frage gestellt und Codein- und Norcodein-Metaboliten im Urin können möglicherweise aus Codeinverunreinigungen in der untersuchten Morphinprobe gebildet werden.

Elimination:

Nach einer oralen Dosis werden in 24 Stunden etwa 60 % im Urin ausgeschieden, während in 48 Stunden etwa 3 % als freies Morphin ausgeschieden werden. Nach einer parenteralen Dosis werden ca. 90 % innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, davon ca. 10 % als freies Morphin, 65 bis 70 % als konjugiertes Morphin, 1 % als Normorphin und 3 % als Normorphin-Glucuronid. Nach Anwendung großer Dosen bei Abhängigen werden etwa 0,1 % einer Dosis als Norcodein ausgeschieden. Die Ausscheidung von Morphin im Urin scheint bis zu einem gewissen Grad pH-abhängig zu sein: je saurer der Urin wird, desto mehr wird freies Morphin ausgeschieden und je alkalischer der Urin wird,

desto mehr wird Glucuronid-Konjugat ausgeschieden. Bis zu 10 % einer Dosis können in der Galle ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt eindeutige positive Befunde zur Mutagenität, die darauf hindeuten, dass Morphin eine klastogene Wirkung hat und diese auch in Keimzellen entfaltet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Befunde auch für Menschen relevant sind.

Langzeitstudien an Tieren auf ein tumorerzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Studien deuten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit hin (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit).

Tierexperimentelle Studien an Ratten haben gezeigt, dass Morphin Geschlechtsorgane schädigen, Chromosomenschäden in Gameten verursachen und über eine Störung des Hormonsystems die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E223)
Natriumhydroxid-Lösung 10 % (zur pH-Wert Einstellung)
Schwefelsäure 10 % (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Morphinsalze sind empfindlich gegenüber pH-Wert-Änderungen, und in alkalischem Milieu kann es zur Ausfällung von Morphin aus der Lösung kommen. Wirkstoffe, die mit Morphinsalzen inkompatibel sind, sind Aminophyllin und Natriumsalze von Barbituraten und Phenytoin. Physikalisch-chemische Inkompatibilität (Bildung von Ausfällungen) wurde zwischen Lösungen von Morphinsulfat und 5-Fluorouracil nachgewiesen.

Sonstige Inkompatibilitäten (manchmal auf bestimmte Formulierungen zurückgeführt) umfassen Aciclovir-Natrium, Doxorubicin, Fluorouracil, Furosemid, Heparin-Natrium, Pethidin-Hydrochlorid, Promethazin-Hydrochlorid und Tetracycline. Für spezifische Informationen zur Kompatibilität sind spezialisierte Referenzen heranzuziehen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose 1-ml-Ampullen (Typ 1 Glas), die ausreichend Lösung für die Entnahme von 1 ml Lösung enthalten.

5 oder 10 Ampullen sind in einer Faltschachtel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Lösung ist zu beseitigen oder an die Apotheke zurückzugeben.

Die Lösung ist vor der Anwendung auf sichtbare Partikel zu überprüfen.

Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline - Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankreich

Mitvertrieb
ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: 030 634 99 393
Fax: 030 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202916.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. August 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

10.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel