

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Capros akut 1 mg Schmelztabletten
Capros akut 2,5 mg Schmelztabletten
Capros akut 5 mg Schmelztabletten
Capros akut 10 mg Schmelztabletten
Capros akut 20 mg Schmelztabletten
Capros akut 30 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Capros akut 1 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 1 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 0,75 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält:

Benzylalkohol (0,1 Mikrogramm/Schmelztablette)

Sulfite (3,5 Nanogramm/Schmelztablette)

Capros akut 2,5 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 2,5 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 1,88 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält:

Benzylalkohol (0,25 Mikrogramm/Schmelztablette)

Sulfite (8,75 Nanogramm/Schmelztablette)

Capros akut 5 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 3,76 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält:

Benzylalkohol (0,5 Mikrogramm/Schmelztablette)

Sulfite (17,5 Nanogramm/Schmelztablette)

Capros akut 10 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 7,52 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält:

Benzylalkohol (0,6 Mikrogramm/Schmelztablette)

Sulfite (21,0 Nanogramm/Schmelztablette)

Capros akut 20 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 20 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 15,04 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält:

Benzylalkohol (0,8 Mikrogramm/Schmelztablette)

Sulfite (28,0 Nanogramm/Schmelztablette)

Capros akut 30 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 30 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 22,55 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält:

Benzylalkohol (1 Mikrogramm/Schmelztablette)

Sulfite (35,0 Nanogramm/Schmelztablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Capros akut 1 mg Schmelztabletten

Runde, konvexe, weiße Tabletten mit 5 mm Durchmesser, mit der Prägung „1“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capros akut 2,5 mg Schmelztabletten

Runde, konvexe, weiße Tabletten mit 7 mm Durchmesser, mit der Prägung „2.5“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capros akut 5 mg Schmelztabletten

Runde, konvexe, weiße Tabletten mit 8,5 mm Durchmesser, mit der Prägung „5“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capros akut 10 mg Schmelztabletten

Runde, konvexe, weiße Tabletten mit 10 mm Durchmesser, mit der Prägung „10“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capros akut 20 mg Schmelztabletten

Runde, konvexe, weiße Tabletten mit 11 mm Durchmesser, mit der Prägung „20“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capros akut 30 mg Schmelztabletten

Runde, konvexe, weiße Tabletten mit 12 mm Durchmesser, mit der Prägung „30“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioiden ausreichend behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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).

Dosierung

Capros akut sollte wie folgt verabreicht werden:

<i>Anwendergruppe</i>	<i>Anfangsdosis</i>
Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre	10-20 mg Morphinsulfat alle 4-6 Stunden

Die Dosis sollte – wenn erforderlich täglich – sorgfältig bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzlinderung titriert werden.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können die Behandlung unter Berücksichtigung ihrer vorangegangenen Erfahrungen mit Opioiden mit höheren Dosierungen beginnen.

Bei Anwendung zur Dosistitration sollte Capros akut nach einem festen Zeitschema eingenommen werden (alle 4 bis 6 Stunden).

Die richtige Dosis für den einzelnen Patienten ist die, die eine Aufrechterhaltung einer adäquaten Schmerzlinderung mit akzeptablen Nebenwirkungen ermöglicht.

Die Dosis kann unter medizinischer Überwachung gemäß der Schmerzintensität und Schmerzempfindlichkeit und des bisherigen Analgiebedarfs des einzelnen Patienten erhöht werden.

Behandlungsdauer

Dieses Arzneimittel sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung die Notwendigkeit einer Langzeit-Schmerzbehandlung zu erwarten ist, sollte der Patient auf Analgetika in retardierter Form umgestellt werden. Die Tagesgesamtdosis sollte die gleiche sein.

Wenn das Arzneimittel zur Behandlung von Durchbruchschmerzen angewendet wird, ist ein Bedarf von mehr als zwei Anwendungen pro Tag meist ein Hinweis darauf, dass die Dosis des retardierten Arzneimittels erhöht werden muss.

Capros akut kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Zusammenhang zwischen den verschiedenen Arten der Anwendung

Die Dosierung von Morphin unterscheidet sich abhängig von der Art der Anwendung.

Beim Wechsel von einer Morphin-Darreichungsform zu einer anderen müssen

Umrechnungsfaktoren berücksichtigt werden, um die gleiche Menge an verfügbarem Morphin zu erhalten.

Die Dosis sollte durch 3 geteilt werden, wenn Patienten von einer oralen Darreichungsform auf eine intravenöse Anwendung umgestellt werden, und halbiert werden, wenn die Umstellung auf eine subkutane Anwendung erfolgt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisreduktion kann bei älteren Patienten ratsam sein (Dosisreduktion wie z. B. 2,5-5 mg alle 4-6 Stunden).

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollte Capros akut mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage

Bei Patienten mit Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage sollte Capros akut mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

<i>Anwendergruppe</i>	<i>Anfangsdosis</i>
Jugendliche von 13-16 Jahren (40-60 kg)	5-20 mg Morphinsulfat (entsprechend etwa 0,1 bis 0,5 mg/kg) alle 4-6 Stunden
Kinder von 6-12 Jahren (18-40 kg)	5-10 mg Morphinsulfat (entsprechend etwa 0,1 bis 0,5 mg/kg) alle 4-6 Stunden
Kinder von 1-5 Jahren (9-18 kg)	2,5-5 mg Morphinsulfat (entsprechend etwa 0,1 bis 0,5 mg/kg) alle 4-6 Stunden
Kinder > 6 Monate (6-9 kg)	1 mg Morphinsulfat (entsprechend etwa 0,1 bis 0,2 mg/kg) alle 4-6 Stunden

Capros akut ist bei Kindern unter 6 Monaten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Capros akut ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tablette zerfällt schnell im Mund und wird dann heruntergeschluckt.

Alternativ kann die Tablette bei besonderen Patientengruppen, wie Kindern oder Patienten mit Schluckschwierigkeiten, auf einen Esslöffel gelegt und eine kleine Menge Wasser hinzugefügt werden, bis sie soweit zerfallen ist, dass ein Schlucken möglich ist.

Diese Art der Anwendung sollte bei Kindern unter 6 Jahren gewählt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder unter 6 Monaten
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie (wenn keine künstliche Beatmung erfolgt)

- Schweres Bronchialasthma
- Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- In der Akutversorgung: Schädeltrauma und intrakranielle Hypertonie, wenn keine kontrollierte Beatmung durchgeführt wird
- Unkontrollierte Epilepsie
- Akute Lebererkrankung
- Akutes Abdomen
- Paralytischer Ileus
- Verzögerte Magenentleerung
- Gleichzeitige Anwendung mit Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin), partiellen Opioid-Agonisten (z. B. Naltrexon, Nalmefen), Natriumoxybat
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Abhängigkeit von Opioiden, Patienten mit Substanzmissbrauch in der Anamnese
- Beeinträchtigte Atemfunktion
- Atemdepression (siehe unten)
- Schlafapnoe
- Cor pulmonale
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn keine Beatmung durchgeführt wird
- Bewusstseinsstörungen
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnretention)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- Obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Obstipation
- Phäochromozytom
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Pankreatitis
- Schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Hypothyreose
- Epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen
- Älteren Patienten.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung bei einer Opioidüberdosierung.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen 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.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Capros akut und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen.

Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Capros akut zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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

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 zur 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 Folge Rezepten). 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.

Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung oraler Darreichungsformen sind schwerwiegende, potenziell letale unerwünschte Ereignisse zu erwarten.

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.

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.

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.

Prä- und postoperative Anwendung

Capros akut sollte präoperativ und postoperativ mit Vorsicht angewendet werden, wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression. Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intraabdominelle Komplikationen wie z. B. eine Darmperforation maskiert werden.

Patienten, bei denen weitere schmerzreduzierende Maßnahmen vorgenommen werden sollen (z. B. Operation mit Plexusblockade), sollten Capros akut innerhalb von 4 Stunden vor dem Eingriff nicht erhalten. Wenn eine Behandlung mit Capros akut indiziert ist, sollte die Dosierung an die neuen postoperativen Anforderungen angepasst werden.

Hyperalgesie

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

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz hervorrufen, die eine Überwachung und Glukokortikoid-Ersatztherapie erfordert. Symptome der Nebenniereninsuffizienz können z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedriger Blutdruck sein.

Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolactin-Spiegel

Opioide wie Morphin können eine pharmakologische Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen- oder Gonaden-Achse haben.

Die Langzeitanwendung von Opioidanalgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolaktin-Spiegeln einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhoe.

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin

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 während des ersten Tages einer gleichzeitigen Behandlung mit P2Y₁₂-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Capros akut 1 mg Schmelztabletten

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 Mikrogramm Benzylalkohol pro Schmelztablette.

Capros akut 2,5 mg Schmelztabletten

Dieses Arzneimittel enthält 0,25 Mikrogramm Benzylalkohol pro Schmelztablette.

Capros akut 5 mg Schmelztabletten

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 Mikrogramm Benzylalkohol pro Schmelztablette.

Capros akut 10 mg Schmelztabletten

Dieses Arzneimittel enthält 0,6 Mikrogramm Benzylalkohol pro Schmelztablette.

Capros akut 20 mg Schmelztabletten

Dieses Arzneimittel enthält 0,8 Mikrogramm Benzylalkohol pro Schmelztablette.

Capros akut 30 mg Schmelztabletten

Dieses Arzneimittel enthält 1 Mikrogramm Benzylalkohol pro Schmelztablette.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Dieses Arzneimittel enthält Sulfite.

Sulfite können selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Schmelztablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist zu beachten, dass viele Arzneimittel oder Substanzen aufgrund ihrer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung zur Verringerung der Wachsamkeit beitragen können. Zu den ZNS-dämpfenden Arzneimitteln gehören u. a.: andere Opioide (Analgetika, Antitussiva und Arzneimittel zur Substitutionsbehandlung), Neuroleptika, Anxiolytika, Sedativa und Hypnotika (einschließlich Benzodiazepine), andere Anxiolytika als Benzodiazepine (z. B. Meprobamat), Antiepileptika (einschließlich Gabapentinoide, z. B. Gabapentin oder Pregabalin), Allgemeinanästhetika (einschließlich Barbiturate), Antipsychotika (einschließlich Phenothiazine), sedierende Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin), sedierende H1-Antihistaminika, Muskelrelaxantien (z. B. Baclofen), Thalidomid, zentral wirkende Antihypertensiva, zentral wirkende Antiemetika und Alkohol. Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen, können auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin angewendet werden.

Kontraindizierte Kombinationen

Morphin-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin).

Gemischt agonistisch-antagonistisch wirkende Opioidanalgetika dürfen nicht bei Patienten angewendet werden, die eine Therapie mit einem rein agonistisch wirkenden Opioidanalgetikum erhalten haben, da dadurch die analgetische Wirkung durch kompetitive Blockierung der Rezeptoren verringert wird, wobei das Risiko des Auftretens eines Entzugssyndroms besteht.

Partielle Morphin-Antagonisten (z. B. Naltrexon, Nalmefen)

Risiko der Verringerung der analgetischen Wirkung.

Natriumoxybat

Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Monoaminoxidase-Hemmer

MAO-Hemmer sind für ihre Wechselwirkung mit narkotischen Analgetika bekannt und bewirken eine ZNS-Erregung oder -Depression mit einer hyper- oder hypotensiven Krise. Morphin darf nicht

in Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach einer solchen Behandlung angewendet werden.

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol (als Getränk oder als sonstiger Bestandteil von Arzneimitteln)

Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Opioidanalgetika.

Durch die Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens kann die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.

Da Alkohol die pharmakodynamischen Wirkungen von Capros akut verstärken kann, sollte die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder Arzneimitteln, die Alkohol enthalten, zusammen mit diesem Arzneimittel vermieden werden.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelkombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Rifampicin

Rifampicin kann die Plasmakonzentrationen und die Wirksamkeit von Morphin und seinen aktiven Metaboliten reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Während des Absetzens von Rifampicin und in der Zeit danach ist es empfehlenswert, eine klinische Überwachung und eine Anpassung der Morphindosis durchzuführen.

Andere agonistische Morphinanalgetika (Alfentanil, Codein, Dextromoramid, Dihydrocodein, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon, Pethidin, Phenoperidin, Remifentanil, Sufentanil, Tapentadol, Tramadol)

Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Morphin-ähnliche Antitussiva (z. B. Dextromethorphan, Noscapin, Pholcodin)

Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Reine Morphin-Antitussiva (z. B. Codein, Ethylmorphin)

Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Barbiturate (z. B. Allobarbitol, Amobarbital, Bital, Butalbital, Butobarbital, Hexobarbital, Methylphenobarbital, Phenobarbital, Primidon, Secbutabarbital, Secobarbital, Thiopental, Vinbarbital, Vinylbital)

Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Andere sedierende Arzneimittel

Zunahme der ZNS-Depression. Durch die Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens kann die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.

Anticholinerge Arzneimittel

Arzneimittel, die die Wirkung von Acetylcholin blockieren, wie zum Beispiel Atropin, Antihistaminika, Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Parkinson und Antiemetika, können mit Morphin interagieren und die anticholinergen Nebenwirkungen verstärken. Signifikantes Risiko einer Kolon-Akinesie mit schwerer Obstipation.

P2Y12-Inhibitoren

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 könnte auch bei anderen Opioiden bestehen. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen das Potenzial für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren bei Patienten, bei denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf die Anwendung von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann die Anwendung eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

Ritonavir

Obwohl keine pharmakokinetischen Daten für die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Morphin verfügbar sind, induziert Ritonavir die Leberenzyme, die für die Glucuronidierung von Morphin verantwortlich sind, und kann möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Morphin reduzieren.

Cimetidin

Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Morphin.

4.6 Fertilität, 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 Schädigungspotenzial 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 bei Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn eine zuverlässige Verhütung sichergestellt ist.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioidanalgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Entzugssyndrom) 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 haben, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioid-Antagonisten 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.

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

Die Behandlung mit Capros akut kann Sedierung hervorrufen und es wird nicht empfohlen, dass Patienten am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn sie sich benommen fühlen. Dieses Arzneimittel kann die kognitive Funktion beeinträchtigen und die Fähigkeit des Patienten zum sicheren Führen von Fahrzeugen beeinflussen. Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosisänderung und im Zusammenwirken mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen, wie Alkohol oder Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Nach der Stabilisierung der Therapie ist ein allgemeines Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei normaler Dosierung sind die häufigsten Nebenwirkungen von Morphin Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Obstipation und Benommenheit. Bei chronischer Morphintherapie sind Übelkeit und Erbrechen ungewöhnlich. Sollten diese Nebenwirkungen auftreten, können die Schmelztabletten ggf. mit einem Antiemetikum kombiniert werden. Eine Obstipation klingt jedoch bei Fortsetzen der Therapie nicht ab. Alle diese Wirkungen sind vorhersehbar und müssen behandelt werden. Eine Obstipation kann mit geeigneten Laxantien behandelt werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit				Anaphylaktische Reaktionen Anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH; Leitsymptom: Hyponatriämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme				

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungssänderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie	Verwirrtheit Schlaflosigkeit Veränderungen der Aktivität (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit) Denkstörungen Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen)			Verminderte Libido	Arzneimit- telabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4) Alpträume (meist bei älteren Patienten)
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl Kopfschmerzen Unwillkürliche Muskelkontraktionen Somnolenz Dysgeusie	Krampfanfälle Hypertonie Myoklonie (bei Überdosierung oder zu rascher Dosiserhöhung bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz) Parästhesien Synkope		Tremor	Sedierung (dosisabhängig) Intrakranieller Druckanstieg, der zuerst behandelt werden sollte Allodynie Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4) Benommenheit
Augenerkrankungen	Miosis				Nystagmus Verschwommenes Sehen Doppeltsehen (Diplopie)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo			
Herzkrankungen			Palpitationen Bradykardie Tachykardie			Herzinsuffizienz

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkran- kungen			Gesichts- rötung (Flush) Hypotonie Hypertonie			Hitzewall- ungen
Erkrankun- gen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinu- ms			Bronchospas- mus Lungenödem Atemdepress- ion (zumeist mit Apnoe)		Dyspnoe	Verringerter Hustenrefle- x Nicht- kardiogen bedingte Lungenöde- me nach schneller Dosissteiger- ung Zentrales Schlafapnoe- Syndrom
Erkrankun- gen des Gastrointes- tinaltrakts	Obstipation Übelkeit	Bauchschme- rzen Mundtrocken- heit Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung) Dyspepsie	Paralytischer Ileus	Pankreatitis (einschließlich Pankreatitis- Exazerbation)	Darmverschlus- s Zahnerkranku- ngen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhan- g zur Morphin- Behandlung nicht hergestellt werden kann.	
Leber- und Gallenerkran- kungen				Gallenkolik		Spasmus des Sphincter Oddi
Erkrankun- gen der Haut und des Unterhautze- llgewebes		Hautausschlag Hyperhidrosis Urtikaria Pruritus				Akute generalisi- erte exanthem- atische Pustulose (AGEP)
Skelettmusk- ulatur-, Bindegewebs- - und Knochenerkran- kungen					Muskelkrämpfe Muskelrigidität	

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention (insbesondere bei Prostataadenom oder Harnröhrenstenose)			Nierenkolik	Ureterspasmus Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Amenorrhoe Erektionsstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Müdigkeit Unwohlsein	Peripheres Ödem		Schüttelfrost	Arzneimittelintoleranz Arzneimittelentzugssyndrom Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom
Untersuchungen			Anstieg der Leberenzyme			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Capros akut 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).

Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Wenn die Gabe von Opioiden abrupt beendet wird oder eine Gabe von Opioid-Antagonisten erfolgt, kann ein Entzugssyndrom 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, Diarrhoe, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psychische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angst und Reizbarkeit. Arzneimittelabhängigkeit geht häufig mit „unwiderstehlichem Verlangen nach Drogen“ 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

Die individuelle Dosistoxizität ist sehr unterschiedlich, eine Einzeldosis kann zur Intoxikation führen, wohingegen regelmäßige Anwender höhere Dosen tolerieren können.

Zeichen von Morphin-Intoxikation und Überdosierung sind: Stecknadelkopfgroße Pupillen (Miosis), Muskelschlaffheit, Bradykardie, Hypotonie, Hypothermie, Atemdepression, Aspirationspneumonie, Somnolenz und ZNS-Depression bis hin zu Stupor und Koma. Es kann zu Tod durch Atemversagen kommen. In schwereren Fällen kann es zu Kreislaufversagen und tiefem Koma kommen. Eine Überdosierung kann zum Tod führen. Bei Opioid-Überdosierung wurde über zum Nierenversagen fortschreitende Rhabdomyolyse berichtet.

Behandlung einer Morphin-Überdosierung

Vorrangig müssen die Atemwege freigehalten und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung sichergestellt werden.

Reine Opioid-Antagonisten sind spezifische Antidote gegen die Wirkungen einer Opioid-Überdosierung. Weitere unterstützende Maßnahmen müssen nach Bedarf eingesetzt werden.

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opioid-Antagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxon i.v.) angezeigt.

Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis ein- bis dreimal in dreiminütigen Abständen wiederholt werden, bis die Atemfrequenz normalisiert ist und der Patient auf Schmerzreize reagiert.

Engmaschige Überwachung (mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioid-Antagonisten kürzer ist als die des Morphins, sodass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Die Dosis des Opioid-Antagonisten beträgt bei Kindern 0,01 mg pro kg Körpergewicht.

Darüber hinaus können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und zur Volumentherapie erforderlich sein.

Naloxon sollte nicht angewendet werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression aufgrund einer Morphin-Überdosierung vorliegen. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Morphin abhängig sind, mit Vorsicht angewendet werden. In solchen Fällen kann die abrupte oder völlige Aufhebung der Opioidwirkung ein akutes Entzugssyndrom bewirken.

Aktivkohle, innerhalb einer Stunde oral verabreicht (50 g für Erwachsene, 1 g/kg für Kinder) kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine erhebliche Menge an Morphin aufgenommen wurde, vorausgesetzt, die Atemwege können freigehalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Analgetika, Opioide, natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02A A01

Wirkmechanismus

Morphin wirkt als Agonist an den Opiat-Rezeptoren, insbesondere an den μ -Rezeptoren und in geringerem Ausmaß an den κ -Rezeptoren im ZNS. Vermutlich vermitteln μ -Rezeptoren supraspinale Analgesie, Atemdepression sowie Euphorie und κ -Rezeptoren spinale Analgesie, Miosis und Sedierung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zentralnervensystem

Die primären therapeutischen Wirkungen von Morphin sind Analgesie und Sedierung (d. h. Schläfrigkeit und Anxiolyse).

Morphin bewirkt eine Atemdepression durch direkte Wirkung auf das Atemzentrum im Hirnstamm.

Morphin unterdrückt den Hustenreflex durch direkte Wirkung auf das Hustenzentrum in der Medulla. Antitussive Wirkungen können bei Dosen auftreten, die geringer sind als die normalerweise für eine Analgesie benötigten.

Morphin kann selbst bei vollständiger Dunkelheit eine Miosis verursachen. Stecknadelkopfgroße Pupillen sind ein Zeichen einer Narkotika-Überdosierung, sind jedoch nicht pathognomonisch (so können etwa pontine Läsionen hämorrhagischen oder ischämischen Ursprungs ähnliche Wirkungen zur Folge haben). Bei einer Hypoxie in Zusammenhang mit einer Morphin-Überdosierung könnte eher eine ausgeprägte Mydriasis als eine Miosis auftreten.

Bei fortgesetzter Anwendung von Morphin nimmt die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Morphin ab. Diese Gewöhnung kann so ausgeprägt sein, dass der Patient hohe Morphindosen benötigt und diese vertragen werden, die bei erstmaliger direkter Anwendung infolge Atemdepression toxisch wirken würden.

Aufgrund der euphorischen Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe auch Abschnitt 4.4).

Gastrointestinal-Trakt und andere glatte Muskulatur

Morphin bewirkt eine Verminderung der Motilität in Verbindung mit einer Tonuserhöhung der glatten Muskulatur im Magenantrum und im Duodenum. Die Verdauung von Nahrung im Dünndarm ist verzögert und die propulsiven Kontraktionen sind reduziert. Die propulsive Peristaltik im Dickdarm ist vermindert, während ein bis zum Spasmus erhöhter Tonus zu Obstipation führt.

Morphin erhöht generell den Tonus der glatten Muskulatur, speziell der Schließmuskel des Gastrointestinal-Traktes und der Gallenwege.

Morphin kann einen Spasmus des Sphinkters oddi und damit eine Erhöhung des intrabiliären Drucks auslösen.

Kardiovaskuläres System

Morphin kann zu einer Freisetzung von Histamin mit oder ohne periphere Vasodilatation führen. Zu den möglichen Zeichen einer Histaminfreisetzung und/oder einer peripheren Vasodilatation können Pruritus, Flush, Augenrötung, Schwitzen und/oder orthostatische Hypotonie zählen.

Endokrines System

Opioide können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder –Gonaden-System beeinflussen, was zu Nebenniereninsuffizienz bzw. Hypogonadismus führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und tierexperimentelle Studien zeigen verschiedene Wirkungen von natürlichen Opioiden wie Morphin auf Komponenten des Immunsystems, wobei die klinische Relevanz dieser Befunde nicht bekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Morphin wird nach oraler Anwendung relativ rasch vorwiegend aus dem oberen Dünndarm und geringfügig auch aus dem Magen resorbiert. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit (20 %-40 %) ist auf einen ausgeprägten First-pass-Effekt zurückzuführen. Etwa 20-35 % des zirkulierenden Morphins bindet an Plasmaproteine, insbesondere an die Albuminfraktion.

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 Anwendung ca. 80 % des angewendeten 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wirkungen in präklinischen Studien wurden bezüglich Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Zur Mutagenität liegen klar positive Befunde vor, die anzeigen, dass Morphin eine klastogene Wirkung hat und über eine solche Wirkung auch einen Einfluss auf Keimzellen ausübt. Daher ist Morphin als mutagene Substanz zu betrachten und eine derartige Wirkung muss auch beim Menschen angenommen werden.

Langzeituntersuchungen an Tieren auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Morphin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien zeigen ein Potenzial zur Schädigung der Nachkommen während der gesamten Trächtigkeitsdauer (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Hodenatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystem und Verhaltensweisen, Abhängigkeit).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Acesulfam-Kalium
Orangen-Aroma (enthält Benzylalkohol, Natrium, Sulfite)
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC//Aluminium-PET perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen

Packungen mit 12, 14, 16, 20, 50, 56 und 100 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

ZULASSUNGSNUMMERN

7000173.00.00
7000174.00.00
7000175.00.00
7000176.00.00
7000177.00.00
7000178.00.00

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22 November 2021

9. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

10. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel