

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sendolor 20 mg/ml Infusionslösung

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Infusionslösung enthält 20 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O.

1 Beutel zu 100 ml Infusionslösung enthält 2000 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O, entsprechend 1518,4 mg Morphin.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung.

Die Infusionslösung ist klar und (fast) farblos.

Der pH-Wert beträgt 3,0–4,5.

Die Osmolalität beträgt 270–330 mosmol/kg.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Sendolor ist angezeigt zur Behandlung von starken akuten Schmerzen, Krebsschmerzen und Durchbruchschmerzen bei Krebserkrankungen.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### **Erwachsene**

Intravenös: 2,5 bis 15 mg, über 4–5 Minuten verabreicht.\*

Subkutan, intramuskulär: 5–20 mg, üblicherweise 10 mg pro Anwendung, falls notwendig maximal alle 4 Stunden

Epidural: zu Beginn 5 mg, bei Bedarf nach einer Stunde 1–2 mg, ggf. wiederholen, üblicherweise bis insgesamt 10 mg täglich.

Epidurale Infusion: zu Beginn 3,5 bis 7,5 mg pro Tag (= 24 Stunden), bei Bedarf um 1–2 mg pro Tag erhöhen.

Intrathekal: 0,2–1 mg einmalig, vorzugsweise nicht wiederholen; mit einem implantierten

Mikroinfusionssystem kann die Tagesdosis schrittweise auf 25 mg (nach 40 Wochen kontinuierlicher Behandlung) erhöht werden.

##### **Termingerecht entbundene Neugeborene**

Intravenös: Nur wenn ein besonders schneller Wirkungseintritt erforderlich ist: 0,025–0,05 mg/kg Körpergewicht, sehr langsam verabreicht (eine Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) wird empfohlen).

Subkutan, intramuskulär: 0,025–0,05 mg/kg Körpergewicht, falls notwendig maximal alle 4 Stunden. Eine Einzeldosis sollte 10 mg nicht überschreiten.

### **Kinder und Jugendliche**

Intravenös: Nur wenn ein besonders schneller Wirkungseintritt erforderlich ist: 0,05–0,1 mg/kg Körpergewicht, sehr langsam verabreicht (eine Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) wird empfohlen).

Subkutan, intramuskulär: 0,05–0,2 mg/kg Körpergewicht, falls notwendig maximal alle 4 Stunden. Eine Einzeldosis sollte 10 mg nicht überschreiten.

### **Ältere Patienten:**

Subkutan, intramuskulär, intravenös: 2,5–10 mg pro Anwendung. Generell sollte die Wahl der Dosis bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen und üblicherweise am unteren Ende des Dosisbereichs beginnen, und die Dosis sollte schrittweise bis zur gewünschten Wirkung titriert werden.

\*Besondere Sorgfalt ist erforderlich bei Verabreichung hoher Dosen, wie z. B. 10 mg bis 15 mg, an opioidnaive Patienten.

Bei Durchblutungsstörungen sollte eine langsame intravenöse Verabreichung erfolgen, da der Wirkstoff subkutan oder intramuskulär nicht ausreichend resorbiert wird.

Zur Prämedikation können bis zu 10 mg als subkutane oder intramuskuläre Injektion 60 bis 90 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff verabreicht werden.

Bei kontinuierlicher intravenöser Gabe reichten die Erhaltungsdosen im Allgemeinen von 0,8 bis 80 mg/Stunde; einige Patienten benötigten und erhielten jedoch weit höhere Dosen.

Die empfohlene Anfangsdosis für eine kontinuierliche epidurale Infusion bei opioidnaiven Patienten beträgt 3,5 bis 7,5 mg täglich; Patienten mit einer gewissen Opioidtoleranz können 4,5 bis 10 mg täglich erhalten. Die notwendigen Dosen können jedoch während der Behandlung wesentlich ansteigen, und einige Patienten benötigen unter Umständen bis zu 20 bis 30 mg täglich.

### *Intrathekale Anwendung*

Die Dosis an Morphin kann reduziert werden, wenn es intrathekal mit Bupivacain kombiniert wird.

### Patientengesteuerte Analgesie (PCA)\*\*

PCA bedeutet eine intermittierende oder kontinuierliche parenterale Infusion von Morphin zusammen mit einer patientengesteuerten Gabe von Rescue-Dosen nach Bedarf, die in eine tragbare Pumpe programmiert werden. Postoperativ kann die PCA-Methode aus intermittierenden, patientengesteuerten Rescue-Boli und/oder einer Basisinfusion plus einer patientengesteuerten Rescue-Verabreichung bestehen. Die PCA wird i.v. oder s.c. verabreicht.

Ein PCA-Gerät ist zur Behandlung von chronischen Schmerzen bei Krebserkrankungen angezeigt, wenn

1. eine orale Gabe nicht ratsam ist,
2. wenn die Gesamtdosis an oralem Morphin groß ist und
3. wenn eine PCA notwendig ist, um eine bessere Compliance zu erreichen,
4. wenn eine PCA zu einer unmittelbaren Linderung von mechanischen Schmerzen (incident pain) führt.

Für Krebspatienten mit Durchbruchschmerzen trotz optimierter 24-Stunden-Opioidtherapie wird ein i.v. Bolus von 20% der gesamten, der oralen Morphintagesdosis äquivalenten Dosis der Opioid-Hintergrundtherapie empfohlen.

Technisch verabreicht sich der Patient eine Rescue-Dosis, indem er auf einen Knopf drückt, der ein Programm aktiviert, das ein computergesteuertes Arzneimittelinjektionssystem ansteuert, das mit der Infusionspumpe verbunden ist. Die Rescue-Dosis beträgt 25–50% der stündlichen kontinuierlichen Dosis, wobei ein PCA-Bolus mindestens 1 mg Morphin enthält. Ein Sperrintervall (Zeitraum, in dem kein Arzneimittel abgegeben wird, auch wenn versucht wird, das Gerät zu betätigen) wird einprogrammiert und kann auf Intervalle von 5 Minuten bis 1 oder 2 Stunden für Inzidenz- oder Durchbruchschmerzen eingestellt werden. Patienten und verantwortliche Familienangehörige oder die wichtigste Pflegeperson sollten mit der Bedienung der Pumpe, dem Batteriewechsel und der Interpretation der Pumpenalarme vertraut gemacht werden. Eine 24-stündige telefonische Kontaktstelle und ein dauerhaftes Unterstützungssystem der häuslichen Pflege sind bei der ambulanten PCA unerlässlich.

**\*\*Nationale klinische Richtlinien können von den oben genannten abweichen.**

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Morphin ist eines der Opiode, deren Dosierung durch Nierenversagen stark beeinflusst wird. Eine Akkumulation der Metaboliten aufgrund einer verminderten renalen Clearance kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion oder Nierenversagen müssen die Morphindosen vorsichtig titriert werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Verdoppelung des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden. Bei der Verabreichung von Morphin an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

#### *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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sekretstau, Atemdepression, akute Lebererkrankung, Zustände von Agitiertheit während der Wirkung von Alkohol oder Hypnotika.

### **4.4                   Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Suchterzeugender Wirkstoff.

Bei der Verordnung dieses Arzneimittels ist extreme Vorsicht geboten.

Die Dosis muss gegebenenfalls reduziert werden bei Bronchialasthma oder übermäßiger Bronchialsekretion, bei Zyanose, Kopfverletzungen, Hypotonie zusammen mit Hypovolämie, Hypothyreose, eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt 4.2), entzündlichen Darmerkrankungen und Ileus, Pankreatitis, Krämpfen der Gallenwege oder nach einer Operation der Gallenwege und nach einer chirurgischen Anastomose, bei Krämpfen der Harnwege, Koma, Krampfstörungen, Delirium tremens und bei der Behandlung von älteren Patienten.

Morphin sollte nicht bei idiopathischen oder psychopathologischen Schmerzzuständen angewendet werden.

Zur Behandlung mit MAO-Hemmern siehe Abschnitt 4.5.

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 Missbrauchspotenzial, 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.

Die Anwendung von Sendolor kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sendolor enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 236,3 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 11,8% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kinder und Jugendliche

Das Risiko einer Atemdepression besteht bei allen Kindern. Neugeborene (insbesondere diejenigen, die spontan atmen) haben möglicherweise eine erhöhte Anfälligkeit.

Morphin i.v. ist bei Kindern im Alter unter einem Jahr mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (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 Prolactin-Konzentrationen

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

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Sendolor 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 infrage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Sendolor 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)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz verbunden sein. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform sowie über das schrittweise Absetzen von Morphin verringert werden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei einer kombinierten Anwendung von Morphin und Sedativa wie Anästhetika, Antihistaminika, Anxiolytika, Hypnotika, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das Risiko für Sedierung und Atemdepression verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund einer additiven, das ZNS dämpfenden Wirkung das Risiko für Sedierung, Hypotonie, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Crossover-Studie mit 10 gesunden Probanden steigerte Rifampicin 600 mg täglich über 13 Tage die Clearance einer oralen 10 mg-Einzeldosis Morphin um 49%, und seine analgetischen Wirkungen wurden aufgehoben. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt und die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung für parenterale Anwendungen von Morphin ist nicht bekannt.

Cimetidin steigert die analgetische Wirkung von Opioiden, wobei die Atemdepression vernachlässigbar ist.

Nimodipin, ein Calciumkanalblocker, verstärkt die Analgesie bei Krebspatienten, die normale Dosissteigerungen von Morphin zur Schmerzkontrolle benötigen.

MAO-Hemmer können die Wirkung von Morphin (Atemdepression und Hypotonie) verstärken. Ein Serotonin-Syndrom wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Pethidin und MAO-Hemmern beobachtet und ist daher auch bei einer Kombination von Morphin und MAO-Hemmern nicht auszuschließen.

Geringe Mengen Alkohol können die schwache atemdepressive Wirkung von Morphin erheblich verstärken. Die Kombination ist daher zu vermeiden.

Eine Kombination mit Morphin-Agonisten/Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) verringert die analgetische Wirkung von Morphin durch kompetitive Hemmung der Rezeptoren und erhöht somit das Risiko von Entzugssymptomen.

Gabapentin kann die analgetische Wirkung von Morphin steigern.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Morphin kann das Auftreten von Chromosomenschäden an Keimzellen fördern (siehe Abschnitt 5.3). Daher müssen zeugungsfähige Männer und Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten beim Menschen vor, um das potenzielle teratogene Risiko zu beurteilen. Morphin passiert die Plazentaschranke. Reproduktionsstudien an Tieren haben gezeigt, dass Morphin eine Schädigung des Fetus verursachen kann, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Aus diesem Grund sollte Sendolor bei schwangeren Patientinnen nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken für den Fetus deutlich überwiegt. 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.

Eine längere Morphinanwendung während der Schwangerschaft kann zu einem Opioid-Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen. Morphin kann die Dauer der Wehen verlängern oder verkürzen. Morphin kann beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen, wenn es während der Entbindung angewendet wird. Neugeborene, deren Mütter in der späten Schwangerschaft oder während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten haben, sollten auf Zeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

#### Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im Plasma der Mutter. Da bei gestillten Säuglingen klinisch relevante Konzentrationen erreicht werden können, wird vom Stillen abgeraten.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Wirkungen von Fentanyl auf die Fertilität beim Mann oder der Frau vor.

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

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

Morphin beeinflusst die Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Aufmerksamkeit erforderlich ist, zum Beispiel beim Führen von Fahrzeugen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Unter den üblichen Dosen sind die häufigsten Nebenwirkungen von Opioidanalgetika Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schläfrigkeit und Verwirrtheit. Bei langfristiger Anwendung entwickelt sich im Allgemeinen eine Toleranz gegenüber diesen Nebenwirkungen (außer gegenüber Obstipation). Die Sedierung klingt normalerweise nach wenigen Tagen der Anwendung ab. Übelkeit und Erbrechen lassen unter Langzeitanwendung häufig nach. Bei prädisponierten Patienten können Spasmen des Gallen- und Harntrakts auftreten. Atemdepression ist eine dosisabhängige Wirkung und stellt nur selten ein klinisches Problem dar. Gewöhnung und Toleranzentwicklung verursachen bei der Behandlung von starken Tumorschmerzen gewöhnlich keine Probleme. Eine Obstipation kann mit geeigneten Laxanzien behandelt werden. Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:  
Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $<1/10.000$ )

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

|                                                            | Sehr häufig  | Häufig                                                                   | Gelegentlich                                                                    | Selten            | Nicht bekannt                                       |
|------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                              |              |                                                                          | Allergische Reaktion                                                            |                   | Anaphylaktische Reaktion<br>Anaphylaktoide Reaktion |
| Psychiatrische Erkrankungen                                |              | Verwirrtheit<br>Schlaflosigkeit                                          | Agitiertheit<br>Euphorie<br>Halluzinationen<br>Stimmungsänderungen<br>Dysphorie |                   | Arzneimittelabhängigkeit                            |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Benommenheit | Schwindelgefühl<br>Kopfschmerz<br>Somnolenz<br>Sedierung<br>Hyperhidrose | Konvulsionen<br>Hypertonie                                                      |                   | Allodynie<br>Hyperalgesie<br>(siehe Abschnitt 4.4)  |
| Augenerkrankungen                                          |              | Miosis                                                                   |                                                                                 |                   |                                                     |
| Herzkrankungen                                             |              |                                                                          | Palpitationen                                                                   |                   | Bradykardie<br>Tachykardie                          |
| Gefäßkrankungen                                            |              |                                                                          | Gesichtsrötung                                                                  | Orthostasesyndrom |                                                     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |              |                                                                          | Lungenödem<br>Atemdepression                                                    |                   |                                                     |

|                                                    |  |                                                                     |                       |  |  |
|----------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts            |  | Anorexie<br>Erbrechen<br>Obstipation<br>Übelkeit<br>Mundtrockenheit |                       |  |  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes |  | Kontaktdermatitis                                                   | Urtikaria<br>Pruritus |  |  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege               |  | Harnretention                                                       |                       |  |  |

|                                                              |  |  |                                                |  |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|--|--|------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Leber- und Gallenerkrankungen                                |  |  |                                                |  | Veränderungen der Leberenzyme                                                       |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |  |  |                                                |  | Verringerte Libido<br>Verringerte Potenz                                            |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |  |  | Schmerz<br>Reizung an der Verabreichungsstelle |  | Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)<br>Arzneimittel-toleranz<br>Muskelrigidität |

#### Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioidan-Algetika 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 LegsSyndrom, 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

#### Symptome einer Überdosierung:

Zeichen einer Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Aspirationspneumonie und Hypotonie. In schweren Fällen können Durchblutungsstörungen und ein Koma auftreten. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

#### Behandlung einer Überdosierung:

Falls angebracht, Magenspülung, Aktivkohle, Laxanzien bei oraler Aufnahme. Eine Atemdepression infolge einer Morphinintoxikation kann mit Naloxon aufgehoben werden. Beatmung wenn angezeigt (mit PEEP bei pulmonalem Ödem). Naloxon kann bei schwerwiegender Intoxikation eine Beatmungstherapie nicht ersetzen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe (Elektrolyte, Glucose), Kontrolle der Blutgase, Korrektur der Azidose. Symptomatische Behandlung.

Toxizität: Die toxische Dosis für Erwachsene (ohne Toleranzentwicklung) liegt üblicherweise im Bereich von 30 mg parenteral. Scopolamin, Hypnotika und Alkohol verstärken die toxischen Wirkungen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Morphin ist ein Opioidanalgetikum mit agonistischer Aktivität überwiegend an  $\mu$ -Opioidrezeptoren und eventuell an  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren. Die analgetische Wirkung beruht zum Teil auf einer Veränderung der Schmerzwahrnehmung und zum Teil auf einer Anhebung der Schmerzschwelle. Es wirkt überwiegend auf das zentrale Nervensystem. Es kann auch an Opioidrezeptoren der glatten Muskulatur und an den Enden der sympathischen und sensorischen peripheren Neuronen wirken.

Nebenwirkungen aufgrund der Wechselwirkungen auf der Opioidrezeptorebene sind Atemdepression, Miosis, verringerte gastrointestinale Motilität und Euphorie.

M6G ist ein hydrophiler Metabolit, der 10–60-mal so potent ist wie Morphin. Das Verhältnis von M6G zu Morphin im Blut korreliert signifikant mit der Schmerzlinderung.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

##### *Subkutane und intramuskuläre Anwendung*

Nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion wird Morphin rasch ins Blut resorbiert.

Plasmaspitzenkonzentrationen treten nach ~15 Minuten auf und es können Plasmaspiegel, die denen bei i.v. Gabe äquivalent sind, erreicht werden.

##### *Epidurale und intrathekale Anwendung*

Epidural und intrathekal verabreichtes Morphin wird schnell in den systemischen Kreislauf resorbiert und es können beträchtliche Plasmaspiegel erreicht werden. In den Epiduralraum injiziertes Morphin wird rasch in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption erfolgt so schnell, dass das Plasmakonzentrations-Zeit-Profil demjenigen nach intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung sehr ähnlich ist. Nach spinaler Gabe von Morphin werden Plasmaspitzenkonzentrationen nach 5–10 Minuten erreicht.

Nach epiduraler Injektion von 2 bis 14 mg Morphin werden innerhalb von 10 bis 15 Minuten Plasmaspitzenkonzentrationen von 5 bis 50 ng/ml erreicht. Der Bereich der maximalen Konzentrationen ( $C_{\max}$ ) nach üblicherweise verwendeten therapeutischen Dosen von 2 bis 5 mg liegt zwischen 5 und 31 ng/ml.

Intrathekal verabreichtes Morphin tritt viel langsamer in den Blutkreislauf über als epidural verabreichtes Morphin: nach intrathekaler Gabe von 0,5 mg und 0,25 mg Morphin betrug die  $C_{\max}$  etwas unter 2 ng/ml bzw. 1 ng/ml. Das Plasmakonzentrationsprofil wies nach 1 bis 5 Stunden ein Plateau auf, danach sanken die Spiegel.

##### *Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit*

Um an die spinalen Opioidrezeptoren zu gelangen, muss Morphin mehrere Diffusionsbarrieren, wie die Rückenmarkshäute und Neuralgewebe, durchqueren. Trotz sehr schneller vaskulärer Aufnahme und seiner hydrophilen Eigenschaften dringt Morphin in einem solchen Ausmaß in den Liquor ein, dass die Konzentrationen im lumbalen Liquor die entsprechenden Plasmakonzentrationen bei weitem übersteigen.

Nach Dosen von 2 bis 6 mg postoperativ wurden 50- bis 250-fach höhere Liquorkonzentrationen als die entsprechenden Plasmakonzentrationen von Morphin festgestellt. Die CSF-Spiegel von Morphin

übersteigen diejenigen im Plasma nach nur 15 Minuten und bleiben 20 Stunden nach einer epiduralen Injektion von 2 mg Morphin über einem Spiegel von 20 ng/ml. Spitzenkonzentrationen in der CSF treten nach der Injektion verzögert, nach 1–4 Stunden, auf im Vergleich zu den Plasmaspiegeln. Die Halbwertszeiten sind individuell sehr unterschiedlich, liegen aber durchschnittlich im gleichen Bereich wie die nach i.v. Gabe gemessenen Werte.

Neugeborene haben eine geringere Fähigkeit, Morphin zu metabolisieren. Ältere Kinder haben vermutlich wesentlich geringere Plasmakonzentrationen von Morphin und seinen Metaboliten als Erwachsene, wenn sie entsprechend ihrem Gewicht äquivalente Dosen erhalten.

Die Metabolisierung von Morphin kann bei Patienten mit schwerer chronischer, maligner wie auch nicht maligner Lebererkrankung beeinträchtigt sein.

#### Verteilung

Freies Morphin verlässt das Blut rasch und wird im gesamten Körper verteilt, jedoch vorwiegend in Nieren, Leber, Lunge und Milz; die Konzentrationen in Gehirn und Muskeln sind geringer. Ungefähr 35% sind an Proteine gebunden. Morphin überquert die Blut-Hirn-Schranke weniger leicht als fettlöslichere Opioide wie Diamorphin, aber es wurde, wie auch seine hochpolaren Metaboliten Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid, in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachgewiesen.

Die Verteilung verläuft biexponentiell mit einer raschen anfänglichen Verteilungsphase. Das scheinbare Verteilungsvolumen, das bei Krebspatienten beobachtet wurde, liegt zwischen 1,0 und 3,8 l/kg mit einem Mittelwert von 1,8 l/kg.

Bei älteren Patienten ist das Verteilungsvolumen geringer, aber die Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen ist unverändert.

#### Biotransformation

Die Leber ist der wichtigste Ort der Glucuronidierung von Morphin. Die Nieren tragen in geringerem Maß (30%) zur Glucuronidierung bei.

Das UDP-Glucuronosyl-transferase (UGT)-Isoenzym UGT2B7, das auf Chromosom 4 zu finden ist, ist das wichtigste Enzym bei der Metabolisierung von Morphin. Morphin wird auch in geringerem Maß von UGT1A8 und UGT2A1 metabolisiert. Drei Hauptmetaboliten werden gebildet: Normorphin, Morphin-3-Glucuronid (M3G) und Morphin-6-Glucuronid (M6G).

#### Elimination

Die Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren metabolisiert. Nach parenteraler Gabe werden etwa 90% in 24 Stunden ausgeschieden, davon etwa 10% als freies Morphin, 65 bis 70% als konjugiertes Morphin, 1% als Normorphin und 3% als Normorphin-Glucuronid. Bei Nierenversagen ist die Ausscheidung von Glucuronid stärker beeinträchtigt als die Ausscheidung von Morphin.

Die Eliminationshalbwertszeit von Morphin beträgt etwa 2 h und ist unabhängig vom Verabreichungsweg oder der Formulierung.

Bei älteren Personen ist die Clearance der Metaboliten von Morphin aufgrund der verringerten renalen Clearance verzögert.

Infolge der verringerten renalen Clearance kommt es bei Patienten mit Nierenversagen zu einer Akkumulation der Morphin-Metaboliten.

Bei Patienten mit Leberzirrhose, Leberkrebs und portaler Hypertonie ist die Morphin-Clearance vermindert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Zur Mutagenität liegen klar positive Befunde vor, die zeigen, dass Morphin eine klastogene Wirkung hat und diese Wirkung auch auf Keimzellen ausübt. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Befunde auch für den Menschen relevant sind. Langzeitstudien an Tieren zum kanzerogenen Potential von Morphin wurden nicht durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien zeigten eine potenzielle Schädigung der Nachkommen während der gesamten Trächtigkeitsdauer (ZNS-Fehlbildungen, Wachstumsverzögerung, Hodenatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und -prozessen, Abhängigkeit). Darüber hinaus hatte Morphin eine Wirkung auf die Fertilität der männlichen Nachkommen.

Studien an Tieren zeigten weiterhin, dass Morphin Geschlechtsorgane oder Keimzellen schädigen kann und durch endokrine Störungen die Fruchtbarkeit bei Mann und Frau beeinträchtigen kann.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid

Salzsäure 1 M (zur pH-Wert Anpassung)

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre. Nach dem Öffnen der äußeren Umhüllung sofort verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Den Beutel in der äußeren Umhüllung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

100 ml (2000 mg) in einem transparenten Beutel (Polypropylen/Polyolefin) mit zwei Schläuchen, einer mit einem Schraubanschluss und der andere entweder mit einem weiblichen Luer-Lock-Anschluss mit bidirektionalem Ventil zur Verbindung mit dem Infusionsschlauch einer patientengesteuerten Anästhesiepumpe, oder mit einem Injektionsport. Alle Beutel sind umhüllt von einer äußeren Hülle, die aus mehrschichtigen coextrudierten Folien aus PET (Polyester) 12 µm / OPA (Polyamid) 15 µm / Aluminium 20 µm / PP 50 µm besteht. Zwischen dem Beutel und der äußeren Umhüllung befindet sich ein sauerstoffabsorbierendes Tütchen.

Umkartons zu 1, 5 oder 10 Beuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6                    Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

**7.                    INHABER DER ZULASSUNG**

Eurocept International B.V.  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Niederlande

**8.                    ZULASSUNGSNUMMER**

97234.00.00

**9.                    DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

02.06.2017

**10.                    STAND DER INFORMATION**

02.01.2019