

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sendolor 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O.

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O, entsprechend 7,59 mg Morphin.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Injektionslösung 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, Krebs Schmerzen 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 Opioide, 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.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Sendolor 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 Sendolor nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen 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

Sendolor sollte nicht länger als notwendig angewendet 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.

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 weniger als 1 mmol Natrium.

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.

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.

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 vasookklusiven 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.

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.

Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolactin-Konzentrationen

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

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).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Sendolor 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 Sendolor 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. 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.

Vor Beginn der Behandlung mit Sendolor 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.

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer kombinierten Anwendung von Morphin und Sedativa wie 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).

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, andere Beruhigungsmittel, Muskelrelaxanzien, Antihypertensiva, Gabapentin oder Pregabalin erhalten. 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. Gabapentin kann die analgetische Wirkung von Morphin steigern.

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.

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

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 Anaphylaktoide Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit Schlaflosigkeit	Agitiertheit Euphorie Halluzinationen Stimmungsänderungen Dysphorie		Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit	Schwindelgefühl Kopfschmerz Somnolenz Sedierung Hyperhidrose	Konvulsionen Hypertonie		Allodynie Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Miosis			
Herzkrankungen			Palpitationen		Bradykardie Tachykardie
Gefäßkrankungen			Gesichtsrötung	Orthostasesyndrom	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenödem Atem-depression		Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
--	--	--	-------------------------------	--	-------------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Anorexie Erbrechen Obstipation Übelkeit Mundtrockenheit			Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Kontakt-dermatitis	Urtikaria Pruritus		Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention			
Leber- und Gallenerkrankungen					Veränderungen der Leberenzyme Spasmus des Sphincter Oddi
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Verringerte Libido Verringerte Potenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerz Reizung an der Verabreichungsstelle		Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom) Arzneimittel-toleranz Muskelrigidität

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome 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 μ -Opioidrezeptoren und eventuell an κ - und δ -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 sympathetischen 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 Plasmaspitzenpiegel 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

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

2 Jahre. Nach Anbruch der Ampulle sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml (10 mg) in einer farblosen Ampulle (Typ-I-Glas), verpackt in Umkartons zu 5, 10, 20, 30, 50 oder 100 Ampullen

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

2201285.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

01.02.2018

10. STAND DER INFORMATION

05.12.2023

