

Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

M-STADA® 10 mg/ml Injektionslösung

M-STADA® 20 mg/ml Injektionslösung

Morphinsulfat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

M-STADA® 10 mg/ml

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

M-STADA® 20 mg/ml

1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Morphinsulfat (Ph. Eur) entsprechend 15,04 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von M-STADA® muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Der empfohlene Bereich der Einzeldosen für Erwachsene und Kinder ist als Anhalt für die individuell vorzunehmende Dosierung zu verstehen.

Intramuskulär oder subkutan

Erwachsene

10-30 mg Morphinsulfat.

Kinder

0,05-0,2 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht; die Einzeldosis sollte 15 mg nicht überschreiten.

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

Erwachsene

5-10 mg Morphinsulfat langsam injizieren (10 mg pro Minute, ggf. Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung).

Kinder

0,05-0,1 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Epidural

Erwachsene

1-4 mg Morphinsulfat (verdünnt mit 10-15 ml isotonischer Natriumchloridlösung).

Kinder

0,05-0,1 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Intrathekal

Erwachsene

0,5-1,0 mg Morphinsulfat (verdünnt mit 1-4 ml isotonischer Natriumchloridlösung).

Kinder

0,02 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Die Einzeldosen bei intramuskulärer, subkutaner und intravenöser Anwendung können bei nachlassender Wirkung, in der Regel alle 4-6 Stunden, wiederholt werden. Wegen der längeren Wirkdauer bei epiduraler und insbesondere bei intrathekaler Anwendung entspricht die Tagesdosis bei diesen Applikationsformen häufig den Einzeldosisangaben.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz und Patienten mit Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll M-STADA® besonders vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit einem schlechten körperlichen Allgemeinzustand können empfindlicher auf

Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosiseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind. Gegebenenfalls ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste, schmerzlindernd wirksame Dosis angestrebt werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen durch intermittierende Injektionen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Bei Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, ist die Dosis nach dem Eingriff neu einzustellen.

Art der Anwendung

M-STADA® wird intramuskulär oder subkutan injiziert sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit M-STADA® 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 M-STADA® 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). Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

Behandlungsdauer

M-STADA® sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- Ileus,
- Atemdepression,
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen,
- akutes Abdomen,
- Gerinnungsstörungen und Infektionen im Injektionsgebiet bei intrathekal oder epiduraler Anwendung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung und ggf. Dosisreduktion sind erforderlich bei

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vermieden werden muss
- Cor pulmonale
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen
- intrathekalen und epiduralen Anwendung bei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen des Nervensystems und bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Glukokortikoiden.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode 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.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Bei Kindern unter 1 Jahr darf M-STADA® nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von M-STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den

Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von M-STADA® 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).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie M-STADA® können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von M-STADA® 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 M-STADA® 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 M-STADA® und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan zum für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

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

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko psychischer Abhängigkeit deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten.

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.

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.

M-STADA® ist prä-, intra- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intraabdominelle Komplikationen wie z.B. eine Darmperforation maskiert werden.

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

Patienten unter intrathekalen oder epiduralen Dauertherapien sollten im Rahmen der Pumpenkontrolle auf Frühzeichen von Katheterspitzengranulomen kontrolliert werden (z.B. Minderung der analgetischen Wirkung, unerwartete Schmerzzunahme, neurologische Symptome), um das Risiko möglicherweise irreversibler neurologischer Komplikationen zu minimieren.

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.

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte dieser Wirkstoff Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist (siehe Pkt. 4.6).

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.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison) sollte die Plasmacortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellkrankheit (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.

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.

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).

Dopingkontrollen

Die Anwendung von M-STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von M-STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

M-STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle mit 1 ml Injektionslösung, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antihypertensiva, Gabapentin oder Pregabalin, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas.

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).

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung (z.B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z.B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können durch Hemmung des Abbaus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten.

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärkt werden.

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffe) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekal) Anwendung sollte eine gleichzeitige systemische Gabe von anderen Opioiden - soweit es sich nicht um eine Rescue-Medikation gegen Schmerzspitzen handelt - vermieden werden.

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

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde

berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Pkt. 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt.

Bei Neugeborenen wurden Entzugerscheinungen nach längerer Morphinanwendung während der Schwangerschaft beschrieben. Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression 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 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 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

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

Morphin kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist.

Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von 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 ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei der epiduralen und intrathekalen Morphingabe können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Gelegentlich: Reaktivierung von Herpes labialis Infektionen.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Es kann zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH; Leitsymptom: Hyponatriämie).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit.

Psychiatrische Erkrankungen

Morphin zeigt vielfältig psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten.

Sehr häufig: Stimmungsveränderungen, meist Euphorie, aber auch Dysphorie.

Häufig: Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, aber auch Steigerung oder Erregungszustände), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Verwirrtheit).

Selten: Entzugserscheinungen.

Sehr selten: Abhängigkeit (siehe auch Pkt. 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwäche.

Nicht bekannt: Abhängigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdämpfung und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit.

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel und Geschmacksveränderungen.

Sehr selten: Tremor; insbesondere bei epiduraler oder intrathekalen Gabe epileptische Krampfanfälle.

Häufigkeit nicht bekannt: Insbesondere in hoher Dosierung Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4) oder Allodynie, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Morphin ansprechen (ggf. Dosisreduktion oder Opioidrotation erforderlich!).

Allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall. Hyperhidrose.

Bei der epiduralen und intrathekalen Morphingabe können auch folgende Nebenwirkungen auftreten:

Sehr selten: Schwerwiegende neurologische Symptome wie Paresen, die z.B. auf eine Granulombildung im Bereich der Katheterspitze zurückgehen können (siehe auch Pkt. 4.4). Eine verspätete Atemhemmung (bis zu 24 Stunden).

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppelsehen und Augenzittern (Nystagmus).

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg der Herzfrequenz.

Häufigkeit nicht bekannt: Herzklopfen, Herzversagen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg des Blutdrucks.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmen.

Sehr selten: Dyspnoe.

Häufigkeit nicht bekannt: zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme beobachtet worden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Dyspepsie.

Selten: Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis.

Sehr selten: Darmverschluss, Bauchschmerzen.

Nicht bekannt: Mundtrockenheit.

Zahnveränderungen wurden beobachtet, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Therapie nicht hergestellt werden konnte.

Häufigkeit nicht bekannt: Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten. Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung ein typischer Begleiteffekt.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkoliken.

Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

Häufigkeit nicht bekannt: Spasmus des Sphincter Oddi.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Andere Hautausschläge wie Exantheme.

Häufigkeit nicht bekannt: Es können Gesichtsrötungen auftreten. Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Unwillkürliches Muskelzucken, Muskelkrämpfe, Muskelstarre.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Störungen bei der Blasenentleerung.

Selten: Nierenkoliken.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Erektionsstörungen, Amenorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück), Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost.

Häufigkeit nicht bekannt: Es kann zu einer Gewöhnung und Toleranzentwicklung kommen. Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von M-STADA® 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).

Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioidantagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten. Behandlungsempfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

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

Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen. Aspirationspneumonie.

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

Therapie einer Überdosierung

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z.B. 0,4 mg Naloxon i.v.) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1-3-mal in 3-minütigen Abständen wiederholt werden, bis die Atemfrequenz normalisiert ist und der Patient auf Schmerzreize reagiert.

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

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide

ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Phenantren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opiatagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

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

Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkteren im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus, Beeinflussung der hypophysär-hypothalamischen Achse und damit Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolaktin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

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

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation erfolgt nach 15-30 Minuten, nach intravenöser Gabe in wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt unabhängig von diesen Applikationsarten ca. 4-6 Stunden. Nach epiduraler und intrathekaler Gabe sind lokal begrenzte analgetische Wirkungen bereits nach wenigen Minuten nachweisbar. Die Wirkdauer beträgt bei epiduraler Anwendung ca. 12 Stunden und geht bei intrathekaler Gabe noch darüber hinaus.

Bei epiduraler oder intrathekaler Applikation wird die analgetische Wirkung bereits bei Plasmakonzentrationen unter 10 ng/ml erreicht.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

absolute Bioverfügbarkeit (20-40%) ist auf einen ausgeprägten *First-pass*-Effekt zurückzuführen.

Verteilung

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

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 Glukuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe mittels der hepatischen UDP-Glukuronyltransferase und N-Demethylierung. Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glukuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glukuronid. Außerdem entstehen unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxidative Stoffwechselprodukte wie Normorphin, Morphin-N-oxid und ein in 2-Stellung hydroxyliertes Morphin. Die Halbwertszeit der Glukuronide ist erheblich länger als die des freien Morphins. Das Morphin-6-glukuronid ist biologisch wirksam. Es ist möglich, dass eine verlängerte Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf diesen Metaboliten zurückzuführen ist.

Elimination

Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Applikation ca. 80% des verabreichten Morphins wieder gefunden: 10% unverändertes Morphin, 4% Normorphin und 65% als Glukuronide, davon Morphin-3-glukuronid: Morphin-6-glukuronid (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-Glukuronide werden über die Galle mit den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei fortgesetzter Anwendung von Morphin nimmt die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Morphin ab. Diese Gewöhnung kann so ausgeprägt sein, dass Dosen vertragen werden, die bei erstmaliger Anwendung infolge Atemdepression toxisch wirken. Aufgrund der euphorischen Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe auch Pkt. 4.4).

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz angewendet werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 25% (E 507), Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff (E 941).

6.2 Inkompatibilitäten

Morphinsulfat ist physikalisch unverträglich mit Acyclovir-Natrium, Aminophyllin, Amobarbital-Natrium, Cefepim-Hydrochlorid, Chlorothiazid-Natrium, Dolasetronmesilat, Floxacillin-Natrium, Furosemid, Galliumnitrat, Heparin-Natrium, Meperidin-Hydrochlorid, Meperidin-Natrium, Meticillin-Natrium, Minocyclin-Hydrochlorid, Pentobarbital-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Sargramostim, Natron, Thiopental-Natrium.

Es wurden physikalisch-chemische Unvereinbarkeiten (Fällungsbildung) zwischen Lösungen mit Morphinsulfat und 5-Fluorouracil nachgewiesen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung nach Herstellung mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung wurde bei lichtgeschützter Lagerung für 14 Tage bei 2°C-8°C, 25°C bzw. 37°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen

erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas Ampulle, Typ I.

Ampulle mit 1 ml Injektionslösung.

Originalpackung mit 5 Ampullen und mit 10 Ampullen zu je 1 ml.

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

STADAPHARM GmbH

Stadastraße 2–18

61118 Bad Vilbel

Telefon: 06101 603-0

Telefax: 06101 603-3888

Internet: www.stadapharm.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA GmbH

Gottlieb-Daimler-Straße 19

D-89150 Laichingen

info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

48366.00.00

48366.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2008

10. Stand der Information

Oktober 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel