

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vendal 5 mg/ml-orale Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 3,8 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml orale Lösung enthält ca. 0,6 g Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, fast farblose bis leicht gelbliche Lösung ohne Schwebestoffe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung schwerer und schwerster Schmerzen.

Vendal kann bei Kindern ab dem vollendeten 1. Lebensjahr angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Morphin muss dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten und dem Schweregrad seiner Schmerzen sowie etwaiger Vorbehandlung mit Opioidanalgetika angepasst werden. Die empfohlenen Dosierungsbereiche für Erwachsene und Kinder sind folglich nur als ungefähre Richtwerte für die individuell vorzunehmende Dosierung zu verstehen

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab 50 kg Körpergewicht

Die empfohlene Initialdosis beträgt 10 bis 30 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat (2 bis 6 ml) in einem Dosierungsintervall von 4 Stunden.

Prinzipiell wird ein „Titrieren gegen den Schmerz“ empfohlen.

Individuelle Dosierung

Eine individuelle Dosierung sowie Dosissteigerungen aufgrund einer Schmerzverstärkung oder einer Toleranzentwicklung sind zur Erzielung einer adäquaten Analgesie durch Volumsadaptation („bei Bedarf-Analgesie“) sehr leicht möglich.

Patienten, die von anderen oralen Morphinzubereitungen umgestellt werden, sollten innerhalb von 24 Stunden die gleiche Dosis Morphinhydrochlorid-Trihydrat – verteilt auf 5 bis 6 Gaben – in vierstündigen Intervallen erhalten. Bei Umstellung von parenteralem Morphinhydrochlorid-Trihydrat ist mit einem höheren Bedarf an oralem Morphinhydrochlorid-Trihydrat (2-fach) zu rechnen.

Kinder ab 1 Jahr

Über die Anwendung bei Kindern liegen keine speziellen Studien vor. Bei Kindern mit schweren Tumorschmerzen wird eine Morphinhydrochlorid-Trihydrat Dosis von 0,3 bis 0,6

mg/kg Körpergewicht alle 4 Stunden empfohlen. Die Dosistitrierung sollte wie bei Erwachsenen erfolgen.

Vendal wird für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr nicht empfohlen.

Bei Erstverabreichung von Morphin sowie bei Dosisänderungen ist zumindest in den ersten 24 Stunden der Behandlung eine entsprechende Überwachung angezeigt.

Vorsichtige Dosierung (Dosisreduktion) ist erforderlich bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, Hypothyreose/Myxödem und Herzinsuffizienz.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Vendal soll 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 soll 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 Vendal nicht mehr benötigt kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugsserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

Vendal soll nicht länger als notwendig eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Atemdepression
- Beeinträchtigung der Schleimsekretion in den Atemwegen
- obstruktive Atemwegserkrankungen
- zerebrale Krampfanfälle
- Kopfverletzungen
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen bzw. verzögerte Magenentleerung
- akute hepatische Porphyrie
- akute Lebererkrankung
- gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen
- Kombination mit Morphin-Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin)
- Erregungszustände bei Patienten, die unter Einwirkung von Alkohol oder Schlafmitteln stehen
- Kinder unter einem Jahr

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung ist eine Atemdepression.

Morphin muss mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- Opiatabhängigkeit

- erhöhtem Hirndruck
- Hypotonie mit Hypovolämie
- Bewusstseinsstörungen
- Gallenwegserkrankungen
- Gallen- oder Harnleiterkolik
- Pankreatitis
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Prostatahypertrophie

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Vendal 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 Vendal 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 Vendal und während der Behandlung sollen die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung ist der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufzuklären. Den Patienten soll 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 Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung soll die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Die ordnungsgemäße Anwendung bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen reduziert das Risiko einer physischen und psychischen Abhängigkeit und stellt somit kein besonderes Problem bei der Behandlung von Patienten mit schweren Schmerzen dar.

Es besteht eine Kreuztoleranz mit anderen Opioiden. Morphin hat ein Missbrauchspotenzial, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist.

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.

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

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

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuungspersonen anzuweisen, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Akutes Thorax Syndrom (ATS) bei Patienten mit 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.

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.

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 (siehe Abschnitt 4.5).

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).

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 soll 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 sollen 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, soll 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.

Nicht empfohlene Verwendung

Eine präoperative Verabreichung von Vendal wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die einer Chordotomie oder einer anderen schmerzbefreienden Operation unterzogen werden, sollte das Präparat 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Bei

weiterhin indizierter Behandlung mit Vendal muss die Dosis nach dem Eingriff neu eingestellt werden.

Bei der postoperativen Anwendung, insbesondere nach Bauchchirurgie, ist Vorsicht geboten, da Morphin die Darmmotilität beeinträchtigt. Vendal darf erst nach Sicherstellung der Normalisierung der Darmfunktion angewendet werden.

Bei paralytischem Ileus oder Ileus-Verdacht ist Vendal unverzüglich abzusetzen.

Morphin sollte Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Empfängnisverhütung sichergestellt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Dosistitration

Patienten, die auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioid-Präparats titriert wurden, dürfen nicht ohne Retitration und klinische Beobachtung auf andere Morphin-Formulierungen oder andere Narkoanalgetika umgestellt werden. Andernfalls kann ein kontinuierlicher analgetischer Effekt nicht garantiert werden.

Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Vendal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel

Morphin soll mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel erhalten, einschließlich

- Allgemeinanästhetika
- Phenothiazine oder andere Tranquilizer
- Schlafmittel und Sedativa, wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen
- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Antiemetika
- Antihistaminika
- andere Opioide
- Gabapentin oder Pregabalin
- Muskelrelaxantien
- Antihypertensiva
- Alkohol

Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen, können auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin angewendet werden.

Bei Verdacht auf nicht bestimmungsgemäße Anwendung soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass es bei gleichzeitigem Alkoholmissbrauch oder bei Einnahme mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln zu Atemdepression mit möglicher Todesfolge kommen kann.

Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkungen von Morphin werden weiters beeinflusst durch:

- Cimetidin:
Hemmt den Abbau von Morphin und kann damit die Wirkungen von Morphin verstärken.

- Monoaminoxidase-Hemmer:
Diese interagieren mit Narkoanalgetika, was zu einer Erregung oder Depression des ZNS mit hyper- oder hypotensiven Krisen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
- Rifampicin:
Induziert den Metabolismus von oral verabreichtem Morphin in hohem Maße, weshalb höhere Dosen erforderlich sein können.
- Clomipramin und Amitriptylin:
Erhöhen die analgetische Wirkung von Morphin, was zum Teil auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist.

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.

Eine Kombination mit Morphin-Agonisten/Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) ist kontraindiziert, da die kompetitive Hemmung der Rezeptoren zu einer Verminderung der analgetischen Wirkung führt und mit dem Risiko eines Entzugssyndroms einhergeht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die derzeit verfügbaren Daten beim Menschen reichen nicht aus, um das teratogene Risiko zu beurteilen. Es gibt Berichte über einen möglichen Zusammenhang von Morphin mit einer erhöhten Inzidenz von Hernien. Morphin passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien deuten auf mögliche Schädigungen der Nachkommen während der gesamten Schwangerschaftsdauer hin.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Morphin während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Wenn überhaupt, darf es nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter eindeutig das Risiko für das Kind überwiegt.

Die Anwendung von Morphin während des Geburtsvorgangs wird wegen der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. 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.

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, soll während der Anwendung von Morphin nicht gestillt werden.

Fertilität

Da Morphin mutagene Eigenschaften hat, sollte es Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Empfängnisverhütung sichergestellt ist.

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

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

Morphin hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann die Aufmerksamkeit sowie die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit so weit beeinflussen, dass Fahrtauglichkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht oder nur sehr eingeschränkt gegeben sind.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Verengung der Pupillen und Benommenheit.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Halluzinationen

Selten: Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Abhängigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit

Gelegentlich: Hyperhidrose (Schwitzen), Schwindel, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Veränderungen der Stimmung. Überdosierung kann zu Atembeschwerden führen.

Nicht bekannt: kognitive Störungen, Myoklonus, Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Häufig: Verengung der Pupillen (Miosis)

Selten: verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen

Selten: Abfall oder Anstieg von Blutdruck und/oder Herzfrequenz, Herzinsuffizienz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus, Atemdepression

Selten: Asthmaanfälle bei dafür anfälligen Personen

Sehr selten: Lungenödeme wurden bei Intensivpatienten beobachtet

Nicht bekannt: zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung

Gelegentlich: Magen-Darm-Krämpfe, Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Gallenwegsspasmen
Nicht bekannt: Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Flush
Selten: Urtikaria, Pruritus
Nicht bekannt: akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsbeschwerden, Ureterspasmus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück), Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen), allgemeines Schwäche- bis hin zum Ohnmachtsgefühl, Schüttelfrost
Nicht bekannt: Entzugerscheinungen

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Vendal kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit oder Toleranz 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Zeichen von Morphin-Intoxikation und -Überdosierung sind stecknadelkopfgroße Pupillen, Atemdepression und niedriger Blutdruck. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen. Kreislaufversagen und tiefes Koma können in besonders schweren Fällen auftreten. Zusätzlich wurden Aspirationspneumonie, Tachykardie, Schwindel, Abfall der Körpertemperatur, Relaxation der Skelettmuskulatur und bei Kindern Krampfanfälle beobachtet.

Behandlung

Zu Beginn sollte das Hauptaugenmerk auf freie Atemwege und eine kontrollierte oder künstliche Beatmung gelegt werden.

Nach oraler Aufnahme toxischer Dosen ist eine Magenspülung bei ansprechbaren Patienten nur innerhalb der ersten 2 Stunden sinnvoll.

Bei massiver Überdosierung ist die Gabe von Naloxon i.v. angezeigt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte auf die vorhergehende Bolusverabreichung und auf das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein. Da die Wirkdauer von Naloxon relativ kurz ist, muss der Patient sorgfältig bis zum zuverlässigen Wiedereintritt der spontanen Atmung überwacht werden.

Wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression vorliegen, sollte Naloxon nicht verabreicht werden. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Morphin abhängig sind, mit Vorsicht verabreicht werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Morphinwirkung könnte in solchen Fällen ein akutes Entzugssyndrom bewirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide, Morphin

ATC-Code: N02AA01

Wirkmechanismus

Morphin ist ein Opioidrezeptor-Agonist im ZNS, insbesondere an den My-Rezeptoren und in geringerem Ausmaß an den Kappa-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass My-Rezeptoren supraspinale Analgesie, Atemdepression sowie Euphorie vermitteln, wohingegen Kappa-Rezeptoren spinale Analgesie, Miosis und Sedierung vermitteln. Morphin wirkt auch direkt auf das Nervengeflecht der Darmwand und verursacht Obstipation.

Bei älteren Patienten ist der analgetische Effekt von Morphin erhöht.

Andere Wirkungen von Morphin auf das ZNS sind Übelkeit, Erbrechen und Freisetzung von Vasopressin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der atemdepressive Effekt von Morphin kann bei Patienten, die aufgrund pulmonaler Erkrankungen oder von Wirkungen anderer Arzneimittel eine herabgesetzte Lungenleistungsfähigkeit haben, zu Atemschwäche führen.

Die Wirkungen von Morphin können bei Patienten mit Enzephalitis verstärkt sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Oral verabreichtes Morphin wird gut resorbiert und unterliegt einem extensiven und schwankenden First-Pass-Metabolismus in der Leber.

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Morphin beträgt 30% (der Bereich variiert zwischen 10 und 50%). Die Bioverfügbarkeit kann bei Patienten mit Leberkrebs erhöht sein.

Morphin verfügt über eine dosislineare Pharmakokinetik.

In Vendal 5 mg/ml-orale Lösung liegt Morphinhydrochlorid-Trihydrat in wässriger Lösung vor, wodurch ein Dosierungsintervall von 4 Stunden erreicht werden kann.

Morphin überwindet die Blut-Hirnschranke, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Ein großer Teil des Wirkstoffs wird zu Glucuroniden metabolisiert, die einem entero-hepatischen Kreislauf unterliegen.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Die Halbwertszeit der Glucuronide ist erheblich länger als die des freien Morphins. Morphin-6-glucuronid ist aktiver als nicht-metabolisiertes Morphin.

Elimination

Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Applikation ca. 80% des verabreichten Morphins wiedergefunden (10% unverändertes Morphin, 4% Normorphin und 65% als Glucuronide, davon Morphin-3-glucuronid: Morphin-6-glucuronid (10 : 1)). Etwa 10% der Morphin-Glucuronide werden über die Galle mit den Faeces ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Morphin unterliegt großen interindividuellen Schwankungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Morphinsulfat Schädigungen an Chromosomen in tierischen Soma- und Keimzellen sowie in menschlichen Somazellen induzieren kann. Beim Menschen kann ein genotoxisches Potential angenommen werden. Langzeitstudien an Tieren zum kanzerogenen Potential von Morphin wurden nicht durchgeführt. Einige Studien zeigten, dass Morphin das Tumorstadium erhöhen kann.

In Tierstudien zeigte Morphin teratogenes Potential und neural bedingte Verhaltensschäden im sich entwickelnden Organismus, während es beim Menschen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fetotoxische Effekte von Morphin gibt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat
Citronensäure-Monohydrat
Orangenaroma
Sorbitol-Lösung (nicht kristallisierend)
Natriumcitrat
Natriumedetat
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Braunglasflasche (Typ III) mit weißem, kindersicherem Originalitäts-Schraubverschluss (Polypropylen, Polyethylen); 5 ml Dosierspritze (Polystyrol, Polyethylen) mit 0,1 ml Markierungen; Adapter (Polyethylen) zur Überkopfentnahme.

100 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Den Schraubverschluss durch Druck von oben und gleichzeitiges Drehen von der Flasche entfernen.

- Den Spritzenkolben vollständig in die Dosierspritze drücken und diese in den Adapter im Flaschenhals stecken.
- Die Flasche mit der Dosierspritze kopfüber **senkrecht nach unten** halten und den Kolben so weit herausziehen, bis die Markierung der verordneten Dosierung entspricht. Bei Bedarf wiederholen.
- Nach jedem Gebrauch den Kolben aus der Spritze ziehen und beide Teile sorgfältig unter fließendem Wasser reinigen. Nach dem Trocknen Dosierspritze wieder zusammenstecken.
- Nach jedem Gebrauch die Flasche mit dem Schraubverschluss wieder verschließen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22915

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Februar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, rezept- und apothekenpflichtig.