

DROPIZOL

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dropizol 10 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Flüssigkeit zum Einnehmen enthält 1 ml Tinktur aus Papaver somniferum L. Trockensaft (Rohopium), entsprechend 10 mg Morphin.

1 Tropfen enthält 50 mg Opiumtinktur, entsprechend 0,5 mg (10 mg/ml) Morphin-Anhydrat.

1 ml = 20 Tropfen

Lösungsmittel zur Extraktion: 33 Vol.-% Ethanol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 33 Vol.-% Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Aussehen: dunkle, rotbraune Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung schwerer Durchfälle bei Erwachsenen, wenn durch Anwendung anderer Antidiarrhoika keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Übliche Anfangsdosis für Erwachsene: 2–3 x täglich 5–10 Tropfen.

Eine Einzeldosis darf 1 ml, die Tagesgesamtdosis 6 ml nicht überschreiten.

Die Dosierung ist individuell unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Alter, Gewicht und medizinischer Vorgeschichte des Patienten so festzulegen, dass die geringste wirksame Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Dropizol ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht anzuwenden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung muss von einem Spezialisten, z. B. von einem Onkologen oder Gastroenterologen, angesetzt und überwacht werden.

Bei der Verordnung dieses Arzneimittels ist aufgrund des Morphin-Gehalts besondere Vorsicht erforderlich. Die Behandlungsdauer muss so kurz wie möglich sein.

Ältere Patienten

Die Behandlung älterer Menschen ist mit besonderer Vorsicht und reduzierter Anfangsdosis vorzunehmen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann Morphin ein Koma auslösen – Anwendung vermeiden oder Dosis reduzieren. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Ausscheidung vermindert und verlangsamt – Anwendung vermeiden oder Dosis reduzieren. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das Arzneimittel kann unverdünnt oder verdünnt in einem Glas Wasser eingenommen werden. Wurde es mit Wasser verdünnt, muss es sofort eingenommen werden. Wird das Arzneimittel unverdünnt eingenommen, kann die korrekte Dosis mit einem Löffel verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Opiatabhängigkeit
- Glaukom
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung
- Delirium tremens
- Schwere Kopfverletzung
- Risiko eines paralytischen Ileus
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Akutes Asthma
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Sekundäre Herzinsuffizienz bei Lungenerkrankungen (Cor pulmonale)
- Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dropizol darf nur angewendet werden, wenn die Ätiologie der Symptomatik abgeklärt wurde und die Therapeutika erster Wahl nicht ausreichend wirksam waren.

Dropizol Tropfen zum Einnehmen dürfen bei den folgenden Erkrankungen / Patienten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden:

- Ältere Patienten
- Chronische Nieren- und/oder Lebererkrankungen
- Alkoholmissbrauch
- Gallenkoliken, Cholelithiasis, Gallengangserkrankungen
- Kopfverletzungen oder erhöhter intrakranieller Druck
- Beeinträchtigung des Bewusstseins
- Kardiorespiratorischer Schockzustand

- Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (inkl. Moclobemid), auch innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Hypothyreose
- Niedriger Blutdruck bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Prostatahyperplasie und andere Erkrankungen mit Risiko für Harnverhalt
- Gleichzeitige Anwendung anderer Antidiarrhoika oder Peristaltikhemmer, Anticholinergika oder Antihypertensiva (siehe Abschnitt 4.5)
- Anfallsleiden
- Gastrointestinale Blutungen

Bei Miktionschwierigkeiten ist ein Arzt zu kontaktieren.

Bei älteren Menschen, Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion und Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Bei älteren Menschen mit anamnestisch bekannter Sturzneigung oder Frakturen sollte die Anwendung vermieden werden, da Ataxie, psychomotorische Funktionsstörungen, Synkopen und weitere Stürze auftreten können. Wenn sie durchaus notwendig ist, sollte erwogen werden, die Anwendung sonstiger zentral wirksamer Substanzen, die das Sturz- und Frakturrisiko erhöhen, zu reduzieren und weitere Strategien zur Verminderung des Sturzrisikos einzusetzen.

Peristaltikhemmende Antidiarrhoika müssen bei Patienten mit Infektionen oder entzündlichen Darmerkrankungen mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da das Risiko der Resorption von Toxinen und die Entwicklung eines toxischen Megakolons und einer intestinalen Perforation erhöht ist. Die Anwendung von Dropizol vor oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen, da ein Risiko für die Entwicklung eines paralytischen Ileus besteht. Wenn unter der Behandlung mit Dropizol ein paralytischer Ileus vermutet wird, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

Wiederholte Anwendung kann zur Abhängigkeit und Toleranzentwicklung führen. Bei Anwendung von Opium kann sich eine Substanzabhängigkeit entwickeln. Besondere Vorsicht ist bei Personen mit erhöhter Neigung zur Alkohol- und Betäubungsmittelsucht erforderlich.

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa (z. B. Benzodiazepine und verwandte Substanzen)

Die gleichzeitige Anwendung von Dropizol mit sedativ wirksamen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die Verordnung zusammen mit diesen Sedativa auf Patienten beschränkt werden, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn Dropizol gemeinsam mit Sedativa verordnet wird, muss die geringste wirksame Dosis verwendet und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich ist es dringend zu empfehlen, die Patienten und ihre Betreuungspersonen zu informieren und auf entsprechende Symptome aufmerksam zu machen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die mit weiteren Narkotika, mit Sedativa, trizyklischen Antidepressiva oder MAO-Hemmern behandelt werden, muss die Anwendung von Dropizol mit äußerster Vorsicht und in reduzierter Dosis erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.2).

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).

In Hochrisiko-Gruppen, z.B. bei Patienten mit Epilepsie oder Lebererkrankungen, ist bei der Anwendung besondere Vorsicht erforderlich.

Opioide können, insbesondere nach Langzeitanwendung, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(HHN)-Achse oder gonadale Achse an mehreren Stellen hemmen. Dies kann zu Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz führen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält 33 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 260 mg pro Dosis, entsprechend 6,6 ml Bier oder 2,8 ml Wein pro Dosis. Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko für eine Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod nimmt aufgrund additiver zentral dämpfender Wirkungen durch Ethanol, Hypnotika (z. B. Zolpidem), Allgemeinanästhetika (z.B. Barbiturate), MAO-Hemmer (z. B. Safinamid), trizyklische Antidepressiva und psychotrope Arzneimittel mit sedierender Wirkung (z.B. Phenothiazine), Gabapentin, Antiemetika (z. B. Bromoprid, Meclozin, Metoclopramid), Antihistaminika (z. B. Carbinoxamin, Doxylamin) sowie andere Opiode (z. B. Alfentanil, Butorphanol, Fentanyl, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Oxycodon, Oxymorphon, Remifentanyl, Sufentanyl, Tapentadol, Tramadol) zu. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt bleiben (siehe Abschnitt 4.4). Dropizol ist nicht zusammen mit anderen Morphin-Agonisten/Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Nalmefen, Naltrexon, Pentazocin) anzuwenden, da deren kompetitive Bindung am Rezeptor Entzugssymptome verstärken und die therapeutische Wirkung abschwächen kann.

Wegen seines Ethanolgehalts ist Dropizol nicht zusammen mit Disulfiram oder Metronidazol anzuwenden. Diese beiden Arzneimittel können Disulfiram-Reaktionen (Flush, beschleunigte Atmung, Tachykardie) hervorrufen.

Rifampicin induziert CYP3A4 in der Leber und beschleunigt so den Abbau von Morphin, Codein und Methadon. Die Wirkung dieser Opiode wird dadurch vermindert oder aufgehoben.

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.

Wird Morphin zusammen mit Antihypertensiva angewendet, kann die blutdrucksenkende Wirkung der Antihypertensiva und anderer Substanzen mit blutdrucksenkender Wirkung verstärkt werden.

Morphin hemmt in vitro die Glukuronidierung von Zidovudin.

Die Wirkungsdauer von Morphin kann nach Einnahme von Fluoxetin verkürzt sein.

Cimetidin und Ranitidin beeinflussen die Bioverfügbarkeit oral eingenommener Opium-Tropfen nicht.

Sonstige Arzneimittelwechselwirkungen

Amphetamine und deren Analoga können die sedierende Wirkung der Opiode abschwächen. Loxapin und Periciazin können die sedierende Wirkung der Opiode verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Flibanserin mit Opioiden kann das Risiko einer zentralen Dämpfung zunehmen. Opiode können die Plasmakonzentrationen von Desmopressin und Sertralin erhöhen.

Ethanol siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Opium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dropizol während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, die Vorteile überwiegen eindeutig gegenüber den Risiken für die Mutter und das Kind. Wenn Morphin während einer Schwangerschaft bis zur Entbindung angewendet wird, kann ein neonatales Entzugssyndrom auftreten.

Stillzeit

Opium wird in die Muttermilch ausgeschieden. Wenn es sich bei der Patientin um einen ultraschnellen Metabolisierer von CYP2D6 handelt, kann es (durch einen erhöhten Metabolismus von Codein) zu höheren Morphin-Spiegeln in der Muttermilch kommen. In sehr seltenen Fällen kann dies zu Symptomen einer Opium-Toxizität im Kind führen, die tödlich sein kann. Dropizol ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um das Risiko für die menschliche Fertilität zu beurteilen. Tierexperimentelle Studien haben Chromosomenschäden in Keimzellen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Männer und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sollten die erforderlichen Vorkehrungen treffen.

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

Aufgrund seiner Nebenwirkungen hat Dropizol einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die hier für Dropizol-Tropfen beschriebenen Nebenwirkungen sind aus der Literatur sowie aus Nachzulassungserfahrungen mit anderen morphinhaltigen Arzneimitteln abgeleitet.

Endokrine Erkrankungen Sehr selten (< 1/10.000)	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Amenorrhö
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Nebenniereninsuffizienz
Psychiatrische Erkrankungen Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Abhängigkeit, Dysphorie, Unruhe, verminderte Libido/Potenz, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig (≥ 1/10) Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) Sehr selten (< 1/10.000) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Schläfrigkeit Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Muskelkrämpfe, Krampfanfälle, Allodynie und Hyperalgesie Euphorie

Augenerkrankungen Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Sehr selten ($< 1/10.000$)	Miosis Verschwommensehen, Diplopie, Nystagmus
Herzerkrankungen Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen, Gesichtsrote
Gefäßerkrankungen Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Sehr selten ($< 1/10.000$)	Bronchospasmus, abgeschwächter Husten Atemdepression Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig ($\geq 1/10$) Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Sehr selten ($< 1/10.000$)	Obstipation, Mundtrockenheit Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Dysgeusie Anstieg der Pankreasenzyme und Pankreatitis Ileus, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Anstieg der Leberenzymwerte Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Sehr selten ($< 1/10.000$)	Urticaria, verstärktes Schwitzen Pruritus Exanthem, periphere Ödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Unwillkürliche Muskelkontraktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Harnretention Harnröhrenspasmus Nierenkolik
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Sehr selten ($< 1/10.000$) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Asthenie Entzugssymptome Unwohlsein, Zittern Hyperthermie, Vertigo

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

Morphintoxizität. Die Letaldosis wird hauptsächlich durch den Morphingehalt bestimmt.

Symptome einer Überdosierung:

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderter Skelettmuskeltonus und Blutdruckabfall. In schweren Fällen können Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie, nicht kardiogenes Lungenödem, Hypotonie und Tod auftreten; Missbrauch hoher Dosen von starken Opioiden wie Oxycodon kann tödlich sein.

Therapie bei Überdosierung:

In erster Linie sollte sich die Aufmerksamkeit auf die Offenhaltung des Atemwegs und die Einleitung einer unterstützenden oder kontrollierten Beatmung richten.

Bei einer Überdosierung kann die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten indiziert sein.

Daneben kann eine Magenspülung erwogen werden.

Supportive Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, soweit erforderlich, zur Behandlung eines begleitenden Kreislaufschocks zum Einsatz kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Motilitätshemmer.

ATC-Code: A07DA02

Opiumalkaloide (Opioide und Isochinolinderivate) können dosisabhängig und je nach Abkömmling Obstipation, Euphorie, Analgesie und Sedierung induzieren.

Diese Wirkungen werden über Opioidrezeptoren vermittelt, die im Zentralnervensystem weit verbreitet sind. In geringerer Zahl sind auch im Samenleiter, Kniegelenk, Gastrointestinaltrakt sowie im Herz und im Immunsystem Rezeptoren vorhanden.

Opioidpeptide beeinflussen die gastrointestinalen Funktionen durch Interaktion mit Opioidrezeptoren in den enteralen Schaltkreisen, die die Motilität und Sekretion steuern. Im menschlichen Gastrointestinaltrakt wurden Opioidrezeptoren gefunden, ihre relative Verteilung ist jedoch je nach gastrointestinaler Schicht und Region unterschiedlich.¹

Die μ -Opioidrezeptor-Antagonisten hemmen die Magenentleerung, erhöhen den Tonus der Pylorusmuskulatur, induzieren phasische Druckaktivität am Pylorus und im duodenojejunalen Bereich, stören den migrierenden myoelektrischen Komplex, verlängern die Transitzeit im Dün- und Dickdarm und erhöhen den Ruhetonus des Analsphinkters. Zudem vermindern Opioide die intestinale Wasser- und Elektrolytsekretion und begünstigen somit eine Netto-Flüssigkeitsresorption im Darm. Weiterhin tragen sowohl μ - als auch κ - und δ -Opioidrezeptoren zur opioidbedingten Hemmung der intestinalen Muskelaktivität. Aus all diesen Wirkungen resultiert einer Obstipation.

Die Anwendung von Opium zur Behandlung von Durchfällen ist klinisch etabliert. Kontrollierte klinische Studien hierzu liegen nicht vor.

Es wurden keine klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt und das Arzneimittel wird aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht als geeignet für diese Patientengruppe angesehen (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Serumspitzenspiegel von Morphin, dem Hauptalkaloid des Opiumextrakts, werden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der oralen Einnahme erreicht.

Verteilung

Nach der Resorption wird Morphin zu einem Anteil von 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Opiumalkaloide werden weitgehend metabolisiert durch Konjugation zu Glucuroniden (3-Glucuronid [M3G], 6-Glucuronid [M6G]), die einen enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Das 6-Glucuronid ist als Morphin-Metabolit etwa 50-fach wirksamer als die Ausgangssubstanz selbst. Daneben wird Morphin auch demethyliert zu einem weiteren aktiven Metaboliten, Nomorphin.

Codein wird zu Codein-6-Glucuronid, Morphin (dem einzigen aktiven Metaboliten) und Norcodein metabolisiert. Da Codein im Opiumextrakt in zehnfach niedrigerer Konzentration vorliegt als Morphin, spielt seine Umwandlung in der Leber nur eine geringe Rolle für die Gesamtbioverfügbarkeit von Morphin.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Morphin beträgt etwa 2 Stunden. Für M3G wurden Eliminationshalbwertszeiten zwischen 2,4 und 6,7 Stunden beschrieben. Etwa 90 % der gesamten Morphinmenge wird innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, Spuren finden sich im Urin über 48 Stunden und mehr.⁹

Die Glucuronidabkömmlinge werden hauptsächlich renal ausgeschieden, und zwar sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion. Über den Stuhl findet nur eine geringe Ausscheidung (10 %) statt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mehrere Studien zeigten, dass Morphin bei Tieren Chromosomenschäden in somatischen und Keimzellen induziert. Entsprechend ist ein genotoxisches Potenzial für Menschen zu erwarten. Tierexperimentelle Langzeitstudien zum kanzerogenen Potenzial von Morphin wurden nicht durchgeführt.

Folgende Nebenwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, aber in tierexperimentellen Studien mit höheren als den beim Menschen üblichen Expositionen beobachtet: fetale Wachstumsretardierung und erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen des Nervensystems und Skeletts.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität während der gesamten Schwangerschaft gezeigt (ZNS-Fehlbildungen, fetale Wachstumsretardierung, Skelettfehlbildungen, Hodenatrophie, Veränderungen an Neurotransmittersystemen und Verhalten, Abhängigkeit).

Daneben hatte Morphin Auswirkungen auf die Fertilität männlicher Nachkommen. Tierexperimentelle Studien haben außerdem gezeigt, dass Morphin Schäden an Geschlechtsorganen und Gameten verursacht und als Xenohormon die männliche und weibliche Fertilität negativ beeinflussen kann.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 Vol.-%
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Anbruchstabilität: Nach Öffnen der Flasche 4 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche mit weißem LDPE-Tropfer und weißem, kindergesichertem Polypropylen(PP)-Verschlussdeckel.

Packungsgrößen: 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml, 10 x 10 ml.

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

Pharmanovia A/S
Ørestads Boulevard 108, 5
DK-2300 København S
Dänemark

Tel.: +45 3333 7633
E-Mail: info.nordics@pharmanovia.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 138475

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.