

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 eingestellte Opiumtinktur, entsprechend 0,5 mg (10 mg/ml) Morphin.

1 ml = 20 Tropfen

Lösungsmittel zur Extraktion: 33 Vol.-% Ethanol.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.
Aussehen: dunkelrotbraune Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur 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 × täglich 5–10 Tropfen.
Eine Einzeldosis sollte 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit sollte Dropizol nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte 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 sollte so kurz wie möglich sein.

Ältere Patienten

Die Behandlung älterer Menschen sollte mit besonderer Vorsicht und reduzierter Anfangsdosis vorgenommen werden.

Leberfunktionseinschränkungen

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

Nierenfunktionseinschränkungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Ausscheidung vermindert und verlangsamt – Anwendung vermeiden oder Dosis reduzieren. Siehe Abschnitt 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 Nierenfunktionseinschränkungen
- 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 Tropflösung sollte bei den folgenden Erkrankungen / Patienten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden:

- Ältere Patienten
- Chronische Nieren- oder Lebererkrankungen
- Alkoholmissbrauch
- Gallenkoliken, Cholelithiasis, Gallengangserkrankungen
- Kopfverletzungen oder erhöhter intrakranieller Druck
- Beeinträchtigung des Bewusstseins
- Kardiopulmonaler Schockzustand
- Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (einsch. Moclobemid), auch innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Hypothyreose
- Erniedrigter 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 sollte ein Arzt kontaktiert werden.

Bei älteren Menschen, Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion und Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 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 dennoch 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 sollten 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 oder 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 Betäubungsmittel-sucht 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 ers-

Dropizol 10 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

ten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA) und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Opioidkonsum erhöht das Risiko von CSA dosisabhängig. Bei Patienten mit CSA sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Erwägung gezogen werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs)

Im Zusammenhang mit Morphinbehandlungen wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von AGEP informiert und angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie solche Symptome verspüren.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Hautreaktionen hindeuten, sollte Dropizol abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Morphin kann Funktionsstörungen und Krämpfe des Sphincter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck erhöht und das Risiko von Gallenwegssymptomen und Pankreatitis erhöht wird.

Opioidkonsumstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Dropizol kann sich Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Wiederholte Anwendung von Opioiden kann zu einer Opioidkonsumstörung (OUD) führen. Eine höhere Dosis und eine längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko für die Entwicklung einer OUD erhöhen. Missbrauch oder vorsätzlicher Fehlgebrauch von Opioiden kann zu Überdosierung und/oder Tod führen. Das Risiko für die Entwicklung einer OUD ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzkonsumstörungen (einschließlich Alkoholkonsumstörungen), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Störungen (z. B. schwere Depressionen, Angstzustände und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Dropizol und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Abbruchplan mit dem Patienten abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer OUD aufgeklärt werden. Wenn diese Anzeichen auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen von Medikamentensuchverhalten überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfüllungen). Dazu gehört auch die Überprüfung von begleitenden Opioiden und psychoaktiven Dro-

gen (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer OUD sollte eine Rücksprache mit einem Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Opiode 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.-% Alkohol. Das sind bis zu 0,260 g Alkohol pro Dosis, entsprechend 6,6 ml Bier oder 2,8 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

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

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), Narkosemittel (z. B. Barbiturate), MAO-Hemmer (z. B. Safinamid), trizyklische Antidepressiva und psychotrope Arzneimittel mit sedierender Wirkung (z. B. Phenothiazine), Gabapentin oder Pregabalin, Antiemetika (z. B. Bromoprid, Metocloz, 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 darf nicht zusammen mit anderen Morphin-Agonisten/Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Nalmefen, Naltrexon, Pentazocin) angewendet werden, da deren kompetitive Bindung am Rezeptor Entzugssymptome verstärken und die therapeutische Wirkung abschwächen kann.

Wegen seines Ethanolgehalts darf Dropizol nicht zusammen mit Disulfiram oder Metronidazol angewendet werden. 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. Die-

se 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 kann Dropizol die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Medikamentenabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von opioide kann selbst bei therapeutischen Dosen zu einer Medikamentenabhängigkeit führen. Das Risiko einer Medikamentenabhängigkeit kann je nach den individuellen Risikofaktoren des Patienten, der Dosierung und der Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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,

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 ($\geq 1/10$) Häufig ($\geq 1/100$ 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, Gesichtsröte
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 ($< 1/10.000$) Nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Bronchospasmus, abgeschwächter Husten Atemdepression Dyspnoe Zentrales Schlafapnoesyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig ($\geq 1/10$) Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Sehr selten ($< 1/10.000$) Nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Obstipation, Mundtrockenheit Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Dysgeusie Anstieg der Pankreasenzyme und Pankreatitis Ileus, Bauchschmerzen Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Anstieg der Leberenzymwerte Gallenkolik Spasmus des Sphincter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Sehr selten ($< 1/10.000$) Nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Urticaria, verstärktes Schwitzen Pruritus Exanthem, periphere Ödeme Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen 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

soweit erforderlich, zur Behandlung eines begleitenden Kreislaufschocks zum Einsatz kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: A07DA02. Motilitätshemmer.

Opiumalkaloide (Opiode und Isochinolon-derivate) 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.

Die μ -Opioidrezeptor-Agonisten 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 Dünn- und Dickdarm und erhöhen den Ruhetonus des Analsphinkters. Zudem vermindern Opiode 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 Kreis-

lauf 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, Normorphin.

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.

Die Glukuronidabkömmlinge 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 Schädwirkungen 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 verursachen und als Xenohormon die männliche und weibliche Fertilität negativ beeinflussen kann.

Die Bedeutung für die klinische Anwendung ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Anbruchstabilität: 4 Wochen nach Öffnen der Flasche.

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

2201401.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.08.2018

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

