hameln

DolAir 5 mg/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DolAir 5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Morphinsulfat, entsprechend 3,76 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.
pH: 3.2 – 5.0
Osmolalität: 270 – 320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen

Symptomatische Behandlung starker Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika adäquat behandelt werden können. DolAir 5 mg/ml wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (1 Jahr und älter).

Dyspnoe

Symptomatische Linderung von Dyspnoe bei unheilbar kranken Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung. DolAir 5 mg/ml sollte nur angewendet werden, wenn die Behandlung der zugrunde liegenden Ursachen der Dyspnoe ausgeschöpft ist und nicht-pharmakologische Maßnahmen unwirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis muss entsprechend der Stärke der Schmerzen/Symptome und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Der empfohlene Bereich der Einzeldosen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ist als Anhalt für die individuell angepasste Dosis zu verstehen.

Dosierung

Starke Schmerzen
Geeignete Startdosierungen sind:

Siehe Tabelle

Darreichung	Erwachsene	Jugendliche und Kinder (1 Jahr und älter)
Intravenös	2.5 – 10 mg	0.05 – 0.1 mg/kg Körpergewicht
Subkutan, Intramuskulär	5 – 30 mg	0.05 – 0.2 mg/kg Körpergewicht
Epidural	1 – 4 mg	0.05 – 0.1 mg/kg Körpergewicht
Intrathekal	0.1 – 1 mg	0.02 mg/kg Körpergewicht

Erwachsene
Intramuskulär oder subkutan

5 – 30 mg Morphinsulfat.
Als Anfangsdosis werden häufig 10 mg eingesetzt. Diese Dosis kann, wenn nötig, alle 4 – 6 h wiederholt werden.

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.
2,5 – 10 mg Morphinsulfat langsam injizieren (10 mg pro Minute, ggf. Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung).

Epidural

1 – 4 mg Morphinsulfat (verdünnt mit 10 – 15 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung).

Intrathekal

0,1 – 1,0 mg Morphinsulfat (verdünnt mit 1 – 4 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung).

Kinder und Jugendliche
Intramuskulär oder subkutan

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

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.
0,05 – 0,1 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung ist zu empfehlen).

Epidural

0,05 – 0,1 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung ist zu empfehlen).

Intrathekal

0,02 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung 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 Applikationswegen häufig den Einzeldosisangaben.

Kinder (unter 1 Jahr)
Morphin darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden.

Symptomatische Linderung von Dyspnoe bei unheilbar kranken Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung

Erwachsene
Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung starker Opioide zur Behandlung von Dyspnoe im Rahmen der Sterbebegleitung hat. DolAir 5 mg/ml kann in den letzten Tagen oder Wochen des Lebens zur symptomatischen Behandlung schwerer Dyspnoe angewendet werden, die trotz optimaler Behandlung zugrunde liegender Ursachen anhält und wenn nicht-pharmakologische Maßnahmen unwirksam sind. Die Anwendung von Morphin zur Linderung der Dyspnoe sollte nur Teil eines umfassenden Ansatzes zur Symptomkontrolle sein, der nichtmedikamentöse Maßnahmen und psychosoziale Unterstützung umfassen sollte.

Intravenös oder subkutan

Dosen, die normalerweise zur symptomatischen Linderung der Dyspnoe bei unheilbar kranken Patienten angewendet werden, sind niedriger als Dosen, die zur Behandlung von starken Schmerzen verwendet werden. Jedoch muss die Dosis wie bei der Schmerzbehandlung auch, an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden, um Atembeschwerden zu lindern. Um eine rechtzeitige Titration und schnelle Linderung von Dyspnoe sicherzustellen, wird eine kontinuierliche intravenöse oder subkutane Infusion empfohlen.

Die Startdosis hängt von der Häufigkeit (episodisch, täglich und/oder dauerhaft) und der Schwere der Dyspnoe ab.

Bei Opioid-naiven Patienten wird eine Startdosis von 1 – 2,5 mg subkutan oder intravenös empfohlen. Bei Bedarf können alle 4 Stunden weitere Dosen von 1 – 2,5 mg gegeben werden. Die Tagesdosen können je nach Patient erheblich variieren mit einer Höchstdosis von bis zu 15 mg Morphin/24 Stunden.

Bei Opioid-toleranten Patienten (z. B. die bereits Morphin als Teil der Schmerzbehandlung erhalten) wird als Anfangsdosis eine Erhöhung der Ausgangs-Morphindosis um 25 % empfohlen. Diese ist in Abhängigkeit von der Symptomatik des Patienten weiter anzupassen.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Da die Sicherheit und Wirksamkeit von DolAir 5 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) zur Linderung von Dyspnoe in der Endphase des Lebens bisher noch nicht erwiesen ist, sollte es bei dieser Patentengruppe nicht angewendet werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte DolAir 5 mg/ml besonders vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten
Patienten im höheren Lebensalter (in der Regel ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand könnten empfindlicher auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosisanpassung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind.

Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall niedrigste 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 nach dem Eingriff die Dosis neu einzustellen.

Art und Dauer der Anwendung

Zur Schmerzbehandlung wird DolAir 5 mg/ml intramuskulär oder subkutan injiziert, sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

Zur Linderung von Dyspnoe bei unheilbar kranken Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung sollte DolAir 5 mg/ml intravenös oder subkutan injiziert werden, oder alternativ, um eine schnelle Symptomlinderung zu erreichen, als kontinuierliche intravenöse oder subkutane Infusion gegeben werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

DolAir 5 mg/ml sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine längere Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte sorgfältig und in regelmäßigen kurzen Abständen überprüft werden (ggf. durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis DolAir 5 mg/ml weitergegeben werden sollte. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit DolAir 5 mg/ml 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 DolAir 5 mg/ml 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).Behandlungsdauer DolAir 5 mg/ml sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Absetzen der Therapie

Bei abruptem Absetzen der Opioid Gabe kann sich ein Abstinenzsyndrom einstellen. Daher sollte die Dosis vor dem Absetzen schrittweise reduziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Ileus
- Atemdepression
- Schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, sofern nicht zur symptomatischen Linderung der Dyspnoe bei unheilbar kranken Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung angewendet
- Akutes Abdomen
- Gerinnungsstörungen und Infektionen im Injektionsgebiet bei intrathekaler oder epiduraler Anwendung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung und ggf. Dosisreduktion ist in folgenden Fällen erforderlich:

- Opioidabhängigkeit,
- Bewusstseinsstörungen,
- Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt, bzw. vermieden werden muss,
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck, wenn keine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- Obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen,
- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- Hypothyreose,
- Epileptisches Anfallsleiden oder erhöhte Neigung zu Krampfanfällen
- Epidurale und intrathekale Anwendung bei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen des Nervensystems und bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Glukokortikoiden,
- Kinder unter einem Jahr,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit.

Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Morphin ist prä-, intra- und postoperativ aufgrund eines höheren Risikos für einen Ileus oder eine Atemdepression in der postoperativen Phase verglichen mit Nichtoperierten nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Patienten unter intrathekaler oder epiduraler Dauertherapie sollten 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.

Wegen seiner mutagenen Eigenschaften sollte Morphin bei weiblichen und männlichen Patienten im gebär- bzw. zeugungsfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn eine wirksame Verhütungsmethode angewendet wird (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten, die einer Chordotomie unterzogen werden, ist nach dem Eingriff die Dosis neu einzustellen.
Bei älteren Patienten oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollte die Dosis reduziert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder bei Verdacht auf verzögerte gastrointestinale Motilität sollte Morphin besonders vorsichtig dosiert 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.

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 Gallenwegsymptome und Pankreatitis steigt.

Nebenniereninsuffizienz

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glukokortikoidersatztherapie erforderlich machen. 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.

Hyperalgesie

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

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von DolAir 5 mg/ml 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, DolAir 5 mg/ml 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).

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 Schafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Symptomatische Linderung von Dyspnoe bei unheilbar kranken Patienten

Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrung in der Anwendung von Morphin bei unheilbar kranken erwachsenen Patienten mit belastender Dyspnoe aufgrund einer fortgeschrittenen Krebserkrankung verfügen. Die Anwendung von DolAir 5 mg/ml in dieser Indikation sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen zugelassene Behandlungen für die zugrunde liegende(n) Ursache(n) der Dyspnoe und nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht wirksam sind, die Behandlung jedoch von einem Spezialisten als optimal bestätigt wurde. Darüber hinaus muss die Dyspnoe die Lebensqualität des Patienten erheblich beeinträchtigen, es darf keine psychiatrische Kontraindikation vorliegen und der Patient muss über die möglichen Risiken aufgeklärt sein.

Missbrauchspotenzial

Morphin hat ein Missbrauchspotenzial, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist, und sollte bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz verbunden sein. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. 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.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie DolAir 5 mg/ml können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von DolAir 5 mg/ml 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 DolAir 5 mg/ml kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich 7 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 DolAir 5 mg/ml 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.

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).

Rifampicin

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).

Antidopingtest

Die Anwendung von DolAir 5 mg/ml kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von DolAir als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund einer additiven, das ZNS dämpfenden Wirkung das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln, wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Gabapentin oder Pregabalin, Barbiturate, 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.

Anticholinergika (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Harnverhalt).

Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin oder anderer durch die Leber metabolisierter Arzneimittel können aufgrund der Hemmung seines Metabolismus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien können durch Morphin verstärkt werden.

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Inhibitoren) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Gabe sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen mit Pethidin beobachtet worden, die Auswirkungen auf das Zentralnervensystem, sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion hatten. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

Die Morphin Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekaler) Anwendung sollte eine gleichzeitige (systemische) Gabe von starken Schmerzmitteln (Opiaten) und stimmungsbeeinflussenden Medikamenten vermieden 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.

Morphin darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter die Risiken für das Kind überwiegt. Wegen seiner mutagenen Eigenschaften sollten Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter Morphin nur dann anwenden, wenn eine effektive Verhütungsmethode angewendet wird.

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs-(Abstinenz-)syndroms 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, wird vom Stillen abgeraten.

Fertilität

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 kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit 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 notwendig.

4.8 Nebenwirkungen

Für die Bewertung von Nebenwirkungen sind folgende Häufigkeitsangaben definiert:

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Morphin zeigt vielfältige 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 verminderte, aber auch gesteigerte Aktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/ Halluzinationen, Verwirrtheit)
Nicht bekannt:	Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Libido, erektile Dysfunktion

Erkrankungen des Nervensystems

Dosisabhängige Atemdepression und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Benommenheit bis zur Schläfrigkeit.

Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Sehr selten:	Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, epileptische Krampfanfälle (insbesondere bei epiduraler oder intrathekaler Gabe)
Nicht bekannt:	Hyperhidrosis, Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Bei epiduraler oder intrathekaler Gabe können die folgenden Nebenwirkungen des Nervensystems ebenfalls auftreten

Gelegentlich:	Reaktivierung von Herpes labialis Infektionen
Sehr selten:	Schwerwiegende neurologische Symptome wie Paresen, die z. B. auf eine Granulombildung im Bereich der Katheterspitze zurückgehen können (siehe Abschnitt 4.4) Verspätete Atemdepression (bis zu 24 Stunden nach Gabe)

Augenerkrankungen

Sehr selten:	Verschwommenes Sehen, Doppelsehen und Nystagmus Pupillenverengung ist eine typische Nebenwirkung

Herz- und Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz
Nicht bekannt:	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Gesichtsrötungen, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen können auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten:	Bronchspasmen, Asthmaattacken
Sehr selten:	Dyspnoe

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dosisabhängig kann Übelkeit auftreten.
Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung eine typische Nebenwirkung.

Häufig:	Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Appetitverlust, Dyspepsie und Geschmacksveränderungen
Selten:	Erhöhte Pankreasenzymwerte oder Pankreatitis
Sehr selten:	Ileus, Abdominalschmerz
Nicht bekannt:	Mundtrockenheit (dosisabhängig)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:	Gallenkoliken
Sehr selten:	Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Nicht bekannt:	Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, Pruritus
Sehr selten:	Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück)
Nicht bekannt:	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten:	Muskelspasmen, Muskelrigidität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:	Schwierigkeiten beim Wasserlassen
Selten:	Nierenkoliken

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten:	Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)
Sehr selten:	Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, Amenorrhoe

Zahnveränderungen, obwohl ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Therapie nicht hergestellt werden konnte.

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)
Die wiederholte Anwendung von Morphin-hameln 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).

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/ oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz einhergehen. Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioidantagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen

auftreten. Behandlungsempfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

Zu den körperlichen Entzugssymptomen gehören: Körperschmerzen, Tremor, Restless Legs Syn-drom, Diarrhö, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psy-chische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angst und Reizbarkeit.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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 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.

- 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 und Schwindel können auftreten.
- Ein Symptom kann auch eine Aspirationspneumonie sein.
- 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 von Intoxikationen

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4 mg Naloxon) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1 – 3 mal in dreiminütigen 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: Analgetika, Opioide, Natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02AA01

Wirkmechanismus

Die analgetische Wirkung von Morphin ist in erster Linie auf eine Interaktion mit dem OP3(μ)-Rezeptor, einer von drei Hauptkategorien von Opioidrezeptoren, zwischen denen man im Zentralnervensystem unterscheidet, zurückzuführen. Der Metabolit Morphin-6-Glucuronid wirkt außerdem als Agonist auf Opioidrezeptoren und trägt erheblich zur pharmakologischen Wirkung der Dauerbehandlung mit Morphin bei. In verschiedenen Tierversuchen mit Analgetika haben sich Morphindosen von 0,1 mg/kg Körpergewicht und höher als wirksam erwiesen.

Die atemdepressive Wirkung von Morphin ist auf die Senkung der Reaktion der respiratorischen Zentren auf CO_2 zurückzuführen. Dieser Effekt entsteht durch die Wirkung auf die OP_3-Rezeptoren; ihm kann durch Naloxon entgegengewirkt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation erfolgt nach 15 – 30 Minuten, nach intravenöser Gabe in wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt unabhängig von diesen Applikationswegen 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 sowie Tierstudien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Periphere Wirkungen
Obstipation, Kontraktion der Sphinkter im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urticaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus. Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und damit Einfluss auf die Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolactin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Auswirkungen auf Atemnot
Der genaue Wirkmechanismus von Morphin zur Linderung von Atemnot ist noch nicht vollständig verstanden. Opioide sollen die Wahrnehmung von Atemnot in Hirnarealen verändern, die reich an

Opioidrezeptoren sind, und so das subjektive Empfinden, d. h. die antizipierte Atemnot und das Gefühl der Atemnot selbst, verringern. Opioide vermindern die Empfindung des *„Atemdranges“* über kortikale Mechanismen. Morphin und andere Opioide verringern die ventilatorische Reaktion auf Hyperkapnie, Hypoxie und körperliche Belastung und verringern so die Atemarbeit und die Atemnot. Verbesserungen werden bei Dosierungen beobachtet, die keine Atemdepression verursachen.

Im Zusammenhang mit einer fortschreitenden Krebserkrankung sind Lungenparechymmetastasen, lymphangitische Karzinomatose, Atemwegsobstruktion, Pleuraerguss, Lungenentzündung, Lungenembolie und Atelektase häufige Ursachen für Atemnot. Diese Veränderungen können Chemorezeptoren sowohl zentral als auch peripher, sowie peripher Mechanorezeptoren, juxtakapilläre Rezeptoren, Reiz-Rezeptoren und Brustwandrezeptoren aktivieren. Die afferenten Signale laufen im „Atemzentrum“ des Rückenmarks zusammen, das weiter zum ventroposterioren Thalamus und dann zum somatosensorischen Cortex projiziert, wo die „Intensität“ der Atemnot wahrgenommen wird, sowie zum limbischen System (Amygdala und mediodorsaler Thalamus), das zu einer affektiven Komponente der Atemnot („Unbehagen“) beiträgt. Die berichtete Atemnot wird außerdem durch Faktoren wie Wahrnehmung, Überzeugungen, emotionales Wohlbefinden und Kultur moduliert. Einer der Hauptmechanismen, die zur Atemnot beitragen, ist die neuromechanische Dissoziation. Wenn das medulläre Atemzentrum Anomalien in der Atmung wahrnimmt, kommt es zu einem kompensatorischen Atemantrieb im Prä-Bötzinger-Komplex, der die Atemanstrengung erhöht.
Aufgrund der zugrundeliegenden Pathologie kann die Atemmechanik jedoch nicht angemessen reagieren, was zu einem Missverhältnis zwischen Atemangebot und -bedarf führt. Diese neuromechanische Dissoziation wird als Atemnot wahrgenommen. Opioide wie Morphin können die Atemnot lindern, indem sie den erhöhten Atemantrieb reduzieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

Morphin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über, in der es in höheren Konzentrationen als im Plasma vorkommt (Milch/Plasma Ratio ca. 2,5).

Biotransformation

Morphin wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Darmepithel metabolisiert. Der wesentliche Schritt ist die Glucuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe mittels der hepatischen UDP-Glukuronyltransferase und N-Demethylierung.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Außerdem entstehen unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxidative Stoffwechselprodukte wie Normorphin, Morphin-N-oxid und ein in 2-Stellung hydroxyliertes Morphin. Die Halbwertszeit der Glucuronide ist erheblich länger als die des freien Morphins. Das Morphin-6-glucuronid 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 wiedergefunden (10 % unverändertes Morphin, 4 % Normorphin und 65 % als Glucuronide, davon Morphin-3-glucuronid : Morphin-6-glucuronid [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-Glucuronide werden über die Galle mit den Fäzes 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 Abschnitt 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 tumorerzeugendes Potenzial von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotenzial für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit).

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

Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 3,7 % (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Zwischen Lösungen von Morphinsulfat und 5-Fluorouracil wurde eine physikalisch-chemische Inkompatibilität (Bildung von Präzipitaten) nachgewiesen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25 °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.

Morphin-hameln ist frei von Konservierungsmitteln und nur für die einmalige Anwendung vorgesehen. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle mit 1 ml Injektionslösung

Packungsgrößen

5 und 10 × 1 ml Ampullen
Bündelpackungen mit 50 (10 Packungen à 5) und 100 (10 Packungen à 10) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur intravenösen Infusion sollte dieses Arzneimittel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7015201.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.01.2025

10. STAND DER INFORMATION

11.2025

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt