

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vendal 10 mg-Ampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Lösung enthält 10 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 7,6 mg Morphin (Base).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (1 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung bzw. Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung, pH-Wert 2,9 - 3,1.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke und sehr starke akute und chronische Schmerzen, wie Tumorschmerzen und postoperative Schmerzen.

Vendal kann bei Kindern ab dem vollendeten 6. Lebensmonat angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Bei den Opioidanalgetika hängen Eintritt, Maximum und Dauer der Analgesie auch vom Applikationsweg ab.

Bei akuten Schmerzen steht an erster Stelle die intravenöse Verabreichung. Durch wiederholte Nachinjektion der gerade ausreichenden analgetisch wirksamen Dosis wird eine gleichmäßige Analgesie mit relativ geringen Nebenwirkungen aufrechterhalten.

Die Dosierung von Morphin muss dem Alter, dem Allgemeinzustand und der Schmerzempfindlichkeit des Patienten sowie etwaiger Vorbehandlung mit Opioidanalgetika angepasst werden. Die angeführten Dosierungen für Erwachsene und Kinder beziehen sich auf Morphinhydrochlorid-Trihydrat und sind folglich nur als ungefähre Richtwerte für die individuell vorzunehmende Dosierung zu verstehen.

**Bei Erstverabreichung von Morphin sowie bei Dosisänderungen ist eine strenge Überwachung, zumindest in den ersten 24 Stunden nach Applikation, angezeigt.**

Die epidurale und die intrathekale Verabreichung von Morphin darf nur von einem mit der entsprechenden Applikationstechnik erfahrenen Arzt durchgeführt werden, wobei die Voraussetzung für eine künstliche Beatmung gegeben sein muss. Nach epiduraler und intrathekaler Anwendung müssen die Patienten über 24 Stunden überwacht werden.

Für die epidurale und intrathekale Anwendung soll die Morphin-Lösung verdünnt werden, wobei üblicherweise der Inhalt einer Vendal 10 mg-Ampulle (= 1 ml) mit 9 ml 0,9% NaCl-Lösung verdünnt wird, wodurch eine Endkonzentration von 1 mg Morphin pro ml verdünnter Lösung gegeben ist.

ERWACHSENE und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 50 kg:

Verabreichungs- weg	Üblicher Dosisbereich	Dosisintervall	Entspricht ca.: Dosis pro Stunde
Subkutan	10 - 30 mg	4 - 6 h	1,7 - 7,5 mg
Intravenös*	5 - 10 mg	4 - 6 h	0,8 - 2,5 mg
Intramuskulär	10 - 30 mg	4-6 h	Nicht zutreffend
Epidural*	1 - 4 mg	24 h	0,04 - 0,17 mg
Intrathekal*	0,5 - 1,0 mg	24 h	0,02 - 0,04 mg

Die Angaben zur Dosierung beziehen sich auf Morphinhydrochlorid-Trihydrat.

\* Eine Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung wird empfohlen.

KINDER und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 50 kg:

Verabreichungs- weg	Üblicher Dosisbereich <b>pro Kilogramm Körpergewicht**</b>	Dosisintervall	Entspricht ca.: <b>Dosis pro Kilogramm Körpergewicht und pro Stunde</b>
Subkutan	0,05 - 0,2 mg	4 - 6 h	0,008 - 0,05 mg
Intravenös*	0,05 - 0,1 mg	4 - 6 h	0,008 - 0,025 mg
Intramuskulär	0,05 - 0,2 mg	4 - 6 h	Nicht zutreffend
Epidural*	0,05 - 0,1 mg	24 h	0,002 - 0,004 mg
Intrathekal*	0,02 mg	24 h	0,001 mg

Die Angaben zur Dosierung beziehen sich auf Morphinhydrochlorid-Trihydrat.\* Eine Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung wird empfohlen.

\*\*Die maximale Einzeldosis bei Kindern soll 15 mg nicht überschreiten.

Bei *chronischen Schmerzpatienten* ist eine Dosissteigerung möglich.

Für die Therapie chronischer Schmerzen stehen auch Vendal retard-Filmtabletten in verschiedenen Stärken zur Verfügung.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern unter 1 Jahr ist eine Dosisreduktion erforderlich.

#### *Ältere Patienten*

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand können empfindlich auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosiseinstellung vorsichtig erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind.

### *Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen soll Vendal besonders vorsichtig dosiert werden.

Vorsichtige Dosierung (Dosisreduktion) ist bei *Patienten mit Hypothyreose/Myxödem und Herzinsuffizienz* erforderlich.

### Art der Anwendung:

Zur intravenösen, intramuskulären, subkutanen, epiduralen und intrathekalen Anwendung.

### Anwendungshinweise:

Brechampulle – ein Anfeilen ist nicht erforderlich.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### 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 Entzugerscheinungen 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 angewendet 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,
- Säuglinge unter 6 Monaten.

## **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, Alkoholabhängigkeit und Substanzmissbrauch in der Anamnese,
- erhöhtem Hirndruck,
- Hypotonie mit Hypovolämie,
- Bewusstseinsstörungen,
- Gallenwegserkrankungen,
- Gallen- oder Harnleiterkolik,
- Pankreatitis,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie,
- Tumor der Nebenniere (Phäochromozytom),
- Krankheitszuständen, bei welchen eine Störung des Atemzentrums vorliegt oder vermieden werden muss,
- Cor pulmonale,
- Herzinsuffizienz,
- Hypothyreose/Myxödem,
- eingeschränkter Nierenfunktion,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- Urethrastrikturen, Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege.

#### 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 Prolaktin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Besondere Überwachung ist auch erforderlich, wenn bei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen des Nervensystems oder bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Glucocorticoiden eine intrathekale oder epidurale Anwendung erfolgt.

Patienten unter intrathekaler oder epiduraler Dauertherapie sollten im Rahmen der Pumpenkontrolle auf Frühzeichen von Katheterspitzen-Granulomen kontrolliert werden (z.B. Minderung der analgetischen Wirkung, unerwartete Schmerzzunahme, neurologische Symptome), um das Risiko möglicherweise irreversibler neurologischer Komplikationen zu minimieren.

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.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Monaten ist die Indikation besonders streng zu stellen.

#### Nicht empfohlene Verwendung

Eine präoperative Verabreichung von Vendal wird nicht empfohlen.

Bei Verdacht auf (paralytischen) Ileus 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 mit langsamer, verzögerter oder kontrollierter Wirkstofffreisetzung oder andere Narkoanalgetika umgestellt werden. Andernfalls kann ein kontinuierlicher analgetischer Effekt nicht garantiert werden.

#### Dopinghinweis

Dieses Arzneimittel kann zu positiven Ergebnissen bei Doping-Kontrollen führen.

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

### **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 und bei Anwendung 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 P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y<sub>12</sub>-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 P2Y<sub>12</sub>-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y<sub>12</sub>-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**

Vandal 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:

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10,
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10,
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100,
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000,
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000,
<b>Nicht bekannt:</b>	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, Ureterspasmen

#### 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: Lokale Reaktion an der Einstichstelle (z.B. Erythem, Juckreiz); Katheterspitzen-Granulom bei epiduraler/intrathekaler Anwendung, Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

#### Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Vandal 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**

Anzeichen von Morphin-Intoxikation und -Überdosierung sind stechnadelkopfgroße 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.

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 Opiumalkaloide, Morphin  
ATC-Code: N02AA01

#### Wirkmechanismus

Morphin ist ein Opioidrezeptor-Agonist im ZNS, insbesondere an den  $\mu$ -Rezeptoren und in geringerem Ausmaß an den  $\kappa$ -Rezeptoren. Es wird angenommen, dass  $\mu$ -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

Nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation gelangt Morphin rasch in die Blutbahn. Bei subkutaner oder intramuskulärer Gabe ist die maximale analgetische Wirkung nach 60 bis 90 Minuten, bei intravenöser Gabe nach 20 bis 30 Minuten zu erwarten. Die Analgesie hält je nach Applikationsart 2 bis 5 Stunden an. Bei epiduraler oder intrathekaler Applikation von Morphin kann für 12 bis 24 Stunden Schmerzfreiheit erzielt werden.

Nach parenteraler Anwendung wird Morphin rasch resorbiert mit einer Bioverfügbarkeit von bis zu 100%. Hohe Gewebekonzentrationen finden sich in der Leber, Niere, im Gastrointestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Morphin passiert die Plazenta-Schranke und geht in die Muttermilch über.

### Biotransformation

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

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. 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 Faeces ausgeschieden.

Durch Dialyse wird Morphin-3-glucuronid entfernt, allerdings nicht Morphin-6-glucuronid.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Morphinsulfat kann Schädigungen an Chromosomen in tierischen Soma- und Keimzellen sowie in menschlichen Somazellen induzieren. 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 ein 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

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

Zur einmaligen Entnahme.

Haltbarkeit nach Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 25°C nicht überschreiten sollte.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPC-Ampullen aus Weißglas (hydrolytische Klasse I).

Packungsgrößen: 10 Ampullen (10 x 1 ml) und 10 x10 Ampullen (Bündelpackung mit 10 x 10 x 1 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung**

Der Inhalt der Vandal 10 mg-Ampullen ist mit 5%iger Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung (0,9%ige NaCl-Lösung) mischbar und kompatibel.

Brechampulle – ein Anfeilen ist nicht erforderlich.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

36

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. März 1949

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Oktober 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.