FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Molnex 10 mg/ml Injektionslösung

Molnex 20 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Molnex 10 mg/ml

1 ml Lösung enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Ph.Eur.) entsprechend 7,6 mg Morphin.

Jede 1 ml Ampulle enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Ph.Eur.) entsprechend 7,6 mg

Morphin.

Molnex 20 mg/ml

1 ml Lösung enthält 20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Ph.Eur.) entsprechend 15,2 mg Morphin.

Jede 1 ml Ampulle enthält 20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Ph.Eur.) entsprechend 15,2 mg

Morphin.

Jede 5 ml Ampulle enthält 100 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Ph.Eur.) entsprechend 76 mg

Morphin.

Jede 10 ml Ampulle enthält 200 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Ph.Eur.) entsprechend 152 mg

Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Molnex 10 mg/ml

1 ml Lösung enthält 3 mg Natrium.

Eine Ampulle (1 ml) enthält 3 mg Natrium.

Molnex 20 mg/ml

1 ml Lösung enthält 2,4 mg Natrium.

Eine Ampulle (1 ml) enthält 2,4 mg Natrium.

Eine Ampulle (5 ml) enthält 12 mg Natrium.

Eine Ampulle (10 ml) enthält 24 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare farblose oder gelbliche Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,0 – 5,0.

Die Osmolalität beträgt etwa 290 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und sehr starke Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

Molnex ist bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Molnex muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Die Dosis und das Dosierungsintervall müssen abhängig vom Ansprechen des Patienten titriert werden, bis eine Analgesie erreicht ist.

Der empfohlene Bereich der Einzeldosen für Erwachsene und Kinder ist als Anhalt für die individuell vorzunehmende Dosierung zu verstehen.

Intramuskulär oder subkutan

Erwachsene: 5-20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O bis zu einmal alle 4 Stunden.

Kinder: 0,05-0,2 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/kg Körpergewicht bis zu einmal alle 4 Stunden; die Einzeldosis sollte 15 mg nicht überschreiten.

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

Erwachsene: 5-10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O langsam injizieren (10 mg pro Minute, ggf. Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung).

Kinder: 0,05-0,1 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/kg Körpergewicht sehr langsam injizieren (eine Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Neugeborene: Bei der Behandlung von Neugeborenen, die jünger als 10 Tage sind, ist Vorsicht geboten und eine Reduzierung der intravenösen Dosis um 50 % in Betracht zu ziehen.

Epidural

Erwachsene: Die übliche Anfangsdosis beträgt 2-5 mg, meist verdünnt mit 6-10 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung. Sobald die schmerzlindernde Wirkung nachlässt, in der Regel nach 6 bis 24 Stunden, kann bei Bedarf eine weitere Dosis von 2-4 mg verabreicht werden.

Kinder: 0,05-0,1 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Intrathekal

Erwachsene: 0,5-1 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O (Verdünnung mit 1-4 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung oder 50-100 mg/ml (5-10 %) Glucose-Lösung).

Kinder: 0,02 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/kg Körpergewicht (Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid oder 50-100 mg/ml (5-10 %) Glucose-Lösung).

Wegen der längeren Wirkdauer bei epiduraler und insbesondere bei intrathekaler Anwendung entspricht die Tagesdosis bei diesen Applikationsformen häufig den Einzeldosisangaben. Im Allgemeinen sollten epidurale und intrathekale Dosen alle 12 bis 24 Stunden verabreicht werden.

Leberfunktionsstörungen

Die Halbwertszeit ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verlängert. Die Anfangsdosis sollte reduziert werden und die Dosierungshäufigkeit kann möglicherweise verlängert werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte individuell bewertet und reduziert werden.

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichem Allgemeinzustand können empfindlicher auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosiseinstellung 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 kleinste schmerzlindernd 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 der Anwendung

Molnex wird intramuskulär oder subkutan injiziert sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

Vor der Gabe von Dosen, die sehr kleine Volumina erfordern, sollte Molnex verdünnt werden, um Dosierungsfehler zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der epiduralen und intrathekalen Injektion sollte die Lösung gefiltert werden, um eine Kontamination durch Partikel nach dem Öffnen der Glasampulle zu vermeiden. Für andere Arten der Anwendung sollten die örtlichen Empfehlungen und klinischen Richtlinien zur Filtration befolgt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung und kompatible Lösungen, siehe Abschnitt 6.6.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Molnex 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 (ggf. durch Anwendungspausen), die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen umzustellen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Molnex 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

Molnex sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Molnex darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- Atemdepression
- Schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Übermäßiger Bronchialsekretion
- Akutem Abdomen
- Akuter Lebererkrankung
- Akuten Kopfverletzungen und erhöhtem intrakraniellen Druck, wenn keine kontrollierte Beatmung durchgeführt wird
- Unkontrollierter Epilepsie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung und ggf. Dosisreduktion ist erforderlich bei:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss
- Cor pulmonale
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn keine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- Obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- Epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen
- Behandlung mit Opioidagonisten/-antagonisten (siehe Abschnitt 4.5);
- Morbus Addison
- Intrathekaler und epiduraler Anwendung bei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen des Nervensystems und bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Glukokortikoiden.

Eine Atemdepression ist das größte Risiko einer Opioidüberdosierung.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Molnex 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 Molnex 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 Molnex 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.

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko psychischer Abhängigkeit deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten.

Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Das Risiko eines Entzugssyndroms 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.

Chirurgische Eingriffe

Molnex ist prä-, intra- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Opiode hemmen die Peristaltik der Längsfasern der glatten Muskulatur. Es ist daher unbedingt darauf zu achten, dass der Patient vor Beginn der Therapie nicht an einem Verschlussyndrom, insbesondere an einem Ileus, leidet. Obstipation ist ein allgemeines Problem bei der Therapie mit Opioiden. Eine prophylaktische Therapie sollte gleichzeitig mit Morphin durchgeführt werden.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode 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 sollte 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 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 Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt.

Nebennierenrindeninsuffizienz

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 Prolaktin-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 Amenorrhoe.

Hyperalgesie

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.

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

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

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).

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).

MAO-Hemmstoffe

Bei Patienten, die mit MAO-Hemmstoffen behandelt werden, besteht während der Behandlung mit MAO-Hemmstoffen und 14 Tage nach deren Absetzen das Risiko schwerwiegender Wechselwirkungen (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).

Therapiekontrolle

Morphin allein sollte nicht bei Gallenkoliken oder Nierenkoliken gegeben werden, da sich die Krämpfe dann verstärken können. In diesen Fällen sollte Morphin in Kombination mit Spasmolytika gegeben werden.

Atemdepression kann durch Naloxon rückgängig gemacht werden.

Patienten, die sich einer intrathekalen oder epiduralen Langzeittherapie unterziehen, sollten im Rahmen der Pumpenkontrolle auf frühe Anzeichen von Katheterspitzengranulomen (z. B. Abnahme der analgetischen Wirkung, unerwartete Schmerzzunahme, neurologische Symptome) überwacht werden, um das Risiko potenziell irreversibler neurologischer Komplikationen zu verringern.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 1 Jahr ist bei der Anwendung von Molnex besondere Vorsicht geboten, da ihre Empfindlichkeit für eine Beeinträchtigung der Atemfunktion erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Molnex 10 mg/ml

Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Molnex 20 mg/ml

Dieses Arzneimittel enthält 2,4 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,12 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

ZNS-dämpfende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika, Gabapentin oder Pregabalin, anderer 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 Komats.

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 sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Opioid-Agonisten/Antagonisten

Gleichzeitige Anwendung mit Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) vermindert die analgetische Wirkung von Morphin durch kompetitive Rezeptorblockade und erhöht dadurch das Risiko von Entzugserscheinungen.

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Muskelrelaxanzien

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärkt werden.

MAO-Hemmstoffe

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Molnax nicht auszuschließen.

Rifampicin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen (siehe Abschnitt 4.4). Rifampicin erhöht den Metabolismus von Morphin durch Induktion der hepatischen Cytochrom-P450-3A4-Enzyme, wodurch die Plasmakonzentration (sowohl AUC als auch C_{max}) von Morphin und seinem Metaboliten Morphin-6-Glucuronid verringert wird. Die erforderliche Dosis von Morphin ist bei Kombination mit Rifampicin schätzungsweise 1,5-2 Mal höher.

Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y12-Inhibitoren

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.

Andere Opioide

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekaler) Anwendung sollte eine gleichzeitige systemische Gabe von anderen Opioiden – soweit es sich nicht um eine Rescue-Medikation gegen Schmerzspitzen handelt – vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung beim Menschen vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotenzial für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt. Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, müssen auf Anzeichen eines neonatalen Entzugssyndroms (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

Bei geburtshilflichen Schmerzen darf Morphin nur lokal im Epiduralraum verabreicht werden, da eine systemische Anwendung die Geburt verzögern und eine Atemdepression beim Neugeborenen verursachen kann.

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, ist vom Stillen abzuraten.

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 Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder 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 zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

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 Dämpfung, aber auch Steigerung oder Erregungszustände), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Verwirrtheit).

Sehr selten: Abhängigkeit¹ (siehe auch Abschnitt 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwäche.

Erkrankungen des Nervensystems

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdämpfung und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit.

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Hyperhidrose.

Gelegentlich: Erhöhter intrakranieller Druck, Parästhesien.

Sehr selten: Tremor, unwillkürliches Muskelzucken, insbesondere bei epiduraler oder intrathekaler Gabe epileptische Krampfanfälle.

Nicht bekannt: Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der epiduralen und intrathekalen Morphingabe können auch folgende Nebenwirkungen 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 auch Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Nystagmus.

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Herzklopfen, Herzversagen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Hypoxie.

Gelegentlich: Atemdepression, Hyperkapnie.

Selten: Bronchospasmen.

Sehr selten: Dyspnoe. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme beobachtet worden.

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Bei der epiduralen und intrathekalen Morphingabe können auch folgende Nebenwirkungen auftreten:

Sehr selten: Eine verspätete Atemhemmung (bis zu 24 Stunden).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten.
Bei Dauerbehandlung ist Obstipation ein typischer Begleiteffekt.

Häufig: Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Geschmacksveränderungen.

Selten: Erhöhung der Pankreasenzyme oder Pankreatitis.

Sehr selten: Darmverschluss, Bauchschmerzen.

Nicht bekannt: Mundtrockenheit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkoliken.

Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

Nicht bekannt: Spasmus des Sphincter Oddi.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Gesichtsrötungen. Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück).

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelstarre.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Harnverhalt nach epiduraler Verabreichung.

Häufig: Störungen bei der Blasenentleerung.

Selten: Nierenkoliken.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall.

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten: Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)¹.

Sehr selten: Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, Amenorrhoe. Zahnveränderungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Therapie nicht hergestellt werden konnte.

¹ Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz verbunden sein. Die wiederholte Anwendung von Molnax 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).

Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioid-Antagonisten 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, Angstgefühle 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 die Trias: Miosis, Atemdepression und Koma: Die Pupillen sind zunächst stecknadelkopf groß. 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, Bradykardie und Rhabdomyolyse können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert, gelegentlich können, insbesondere bei Kindern, generalisierte Krämpfe auftreten. Es kann zu Aspirationspneumonie kommen. 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 i.v.) 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 (mindestens 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 Wärmeverlust und zur Volumentherapie erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Phenantren-Alkaloid mit opiatagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

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

Epidural verabreichtes Morphin wirkt direkt auf die Opioidrezeptoren im Rückenmark und hemmt selektiv die Weiterleitung von nozizeptiven Nervenimpulsen.

Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkteren im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus, Beeinflussung der hypophysär-hypothalamischen Achse und damit Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolactin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

In vitro- und Tierstudien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Subkutane und intramuskuläre Anwendung: Die Wirkung setzt nach 15 bis 30 Minuten ein, die maximale schmerzstillende Wirkung nach 45 bis 90 Minuten. Intravenöse Anwendung: Die Wirkung setzt sofort ein, die maximale schmerzlindernde Wirkung tritt nach ca. 20 Minuten ein. Die analgetische Wirkung einer epiduralen Dosis kann etwa nach 10 Minuten beobachtet werden, und die maximale Wirkung wird 45 bis 60 Minuten nach einer Injektion erreicht. Epidural verabreichtes Morphin wird rasch in den Körperkreislauf aufgenommen.

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.

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-Glucuronyltransferase 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 hydroxiliertes 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

Die Wirkdauer nach subkutaner, intramuskulärer und intravenöser Applikation beträgt 4-6 Stunden und nach epiduraler Applikation ca. 12 Stunden und geht bei intrathekalen Gabe noch darüber hinaus.

Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Applikation ca. 80 % des verabreichten Morphins wiedergefunden (10 % unverändertes Morphin, 4 % Normorphin und 65 % als Glucuronide, mit einem Verhältnis von Morphin-3-glucuronid zu Morphin-6-glucuronid von 10 zu 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.

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 die Gefahr einer Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zur Mutagenität liegen klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt.

Langzeituntersuchungen an Tieren auf ein tumorerzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential 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 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach dem Öffnen der Ampulle

Das Arzneimittel ist sofort zu anwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 28 Stunden bei 25 °C und bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen bei Verdünnung mit:

- 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung in den Konzentrationen 0,067 mg/ml, 0,4 mg/ml oder 1 mg/ml;
- 100 mg/ml (10 %) Glucose-Lösung bis zur Konzentration von 1 mg/ml.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen mit Sollbruchstelle (One-Point-Cut).

Die Ampullen sind in einem Liner verpackt. Der Liner ist in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Molnex 10 mg/ml

5 oder 10 Ampullen zu 1 ml

Molnex 20 mg/ml

5, 10 oder 25 Ampullen zu 1 ml

5 oder 10 Ampullen zu 5 ml

5 oder 10 Ampullen zu 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Vor der Verwendung ist das Arzneimittel visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen frei von Partikel dürfen verwendet werden.

Kann mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung oder 50-100 mg/ml (5-10 %) Glucose-Lösung zur Infusion verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Verabreichung von Dosen, die sehr kleinen Volumina entsprechen, an Kinder sollte Molnex verdünnt werden, um Dosierungsfehler zu vermeiden. Empfohlene Nachverdünnungsvolumina je nach Körpergewicht und vorgesehener Dosis sind in der nachstehenden Tabelle angegeben (Tabelle 1).

Vor der Verabreichung von Dosen, die bei erwachsenen Patienten geringe Volumina erfordern, d. h. 0,5 bis 1,0 mg auf intrathekalem Weg, sollte Molnex verdünnt werden, um Dosierungsfehler zu vermeiden. Empfohlene Nachverdünnungsvolumina je nach vorgesehener Dosis sind in der nachstehenden Tabelle angegeben (Tabelle 2).

Das Behältnis sollte gut geschüttelt werden, um ein gründliches Mischen zu gewährleisten, bevor die entsprechende Volumenmenge in die Verabreichungsspritze aufgezogen wird.

Vollständige Dosierungsempfehlungen sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

Tabelle 1 Körpergewicht, Dosis und Verdünnungsmengen für kleine Morphindosen bei Kindern und Jugendlichen

Patientengewicht (kg)	Entsprechende vorgesehene Dosis (mg/kg)	Zu verabreichende Gesamtdosis (mg)	Resultierendes Dosisvolumen nach Verdünnung (ml)
<i>1 ml Molnex 10 mg/ml in 49 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 50 ml (Endkonzentration der verdünnten Lösung 0,2 mg/ml) ODER 0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 49,5 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 50 ml (Endkonzentration der verdünnten Lösung 0,2 mg/ml)</i>			
2,5	0,02	0,05	0,25
	0,05	0,125	0,63
	0,1	0,25	1,25
	0,2	0,50	2,50
5	0,02	0,10	0,50
	0,05	0,25	1,25
	0,1	0,50	2,50
	0,2	1,0	5,0
<i>1 ml Molnex 10 mg/ml in 14 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 15 ml (Endkonzentration der verdünnten Lösung 0,67 mg/ml) ODER 0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 14,5 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 15 ml (Endkonzentration der verdünnten Lösung 0,67 mg/ml)</i>			
10	0,02	0,20	0,30
	0,05	0,50	0,75
	0,1	1,0	1,50
	0,2	2,0	3,0
15	0,02	0,30	0,45
	0,05	0,75	1,13

	0,1	1,50	2,25
	0,2	3,0	4,50
20	0,02	0,40	0,60
	0,05	1,0	1,50
	0,1	2,0	3,0
	0,2	4,0	6,0
<i>1 ml Molnex 10 mg/ml in 9 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 10 ml</i> <i>(Endkonzentration der verdünnten Lösung 1,0 mg/ml)</i> <i>ODER</i> <i>0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 9,5 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 10 ml</i> <i>(Endkonzentration der verdünnten Lösung 1,0 mg/ml)</i>			
25	0,02	0,50	0,50
	0,05	1,25	1,25
	0,1	2,50	2,50
	0,2	5,0	5,0
30	0,02	0,60	0,60
	0,05	1,50	1,50
	0,1	3,0	3,0
	0,2	6,0	6,0

Tabelle 2 Dosis und Verdünnungsmengen für kleine Morphindosen bei erwachsenen Patienten

Zu verabreichende Dosis (mg)	Resultierendes Dosisvolumen nach Verdünnung (ml)
<i>1 ml Molnex 10 mg/ml in 14 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 15 ml</i> <i>(Endkonzentration der verdünnten Lösung 0,67 mg/ml)</i> <i>ODER</i> <i>0,5 ml Molnex 20 mg/ml in 14,5 ml Verdünnungsmittel verdünnen - auf ein Gesamtvolumen von 15 ml</i> <i>(Endkonzentration der verdünnten Lösung 0,67 mg/ml)</i>	
1,0	1,5
0,5	0,75

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 RIGA
Lettland

Mitvertrieb:
Grindeks Kalceks Deutschland GmbH
Thaerstraße 4a
47533 Kleve
Deutschland

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7009108.00.00
7009109.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30 Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel