

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Capros akut 5 mg Kapseln
 Capros akut 10 mg Kapseln
 Capros akut 20 mg Kapseln
 Capros akut 30 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg Morphinsulfat, entsprechend 3,75 mg / 7,52 mg / 15,4 mg / 22,6 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Kapsel Capros akut 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg enthält 19,3 mg / 38,5 mg / 77,0 mg / 115,5 mg Sucrose.

1 Kapsel Capros akut 10 mg / 20 mg enthält 0,1 mg Azorubin (E 122).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Capros akut 5 mg Kapseln sind durchsichtig hellblau, mit weißem Aufdruck „5 mg“ auf der Kapselhülle.

Capros akut 10 mg Kapseln sind durchsichtig rot, mit weißem Aufdruck „10 mg“ auf der Kapselhülle.

Capros akut 20 mg Kapseln sind durchsichtig dunkelviolett, mit weißem Aufdruck „20 mg“ auf der Kapselhülle.

Capros akut 30 mg Kapseln sind durchsichtig dunkelgrün, mit weißem Aufdruck „30 mg“ auf der Kapselhülle.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen.

Capros akut 5 mg Kapseln sind indiziert für Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene.

Capros akut 10 mg Kapseln sind indiziert für Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene.

Capros akut 20 mg / 30 mg Kapseln sind indiziert für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Capros akut Kapseln 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 Capros akut Kapseln nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen 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).

Dosierung

Die Dosierung von Capros akut Kapseln muss der Stärke der

Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Capros akut Kapseln sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet.

Capros akut 10 mg, 20 mg und 30 mg Kapseln sind für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet.

Capros akut 20 mg und 30 mg Kapseln sind für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren nicht geeignet.

Der empfohlene Bereich der Einzel- und Tagesdosen für Kinder und Erwachsene ist in folgenden Tabellen angegeben auf der Grundlage einer Einzelgabe von 0,2 bis 0,3 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht.

Für Kapseln 5 mg:

Capros akut 5 mg Kapseln sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet.

Alter bzw. Körpergewicht	Einzel-dosis	Tages-gesamt-dosis
Kinder 6 - 12 Jahre (20 - 40 kg)	1 - 2 Kapseln entsprechend 5 - 10 mg Morphinsulfat	6 - 12 Kapseln entsprechend 30 - 60 mg Morphinsulfat
Jugendliche 12 - 16 Jahre (40 - 50 kg)	2 - 4 Kapseln entsprechend 10 - 20 mg Morphinsulfat	12 - 24 Kapseln entsprechend 60 - 120 mg Morphinsulfat
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	2 - 12 Kapseln entsprechend 10 - 60 mg Morphinsulfat	bis 72 Kapseln entsprechend bis 360 mg Morphinsulfat

Für Kapseln 10 mg:

Für Kinder über 6, aber unter 12 Jahren, stehen Capros akut 5 mg Kapseln zur Verfügung.

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

Alter bzw. Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamt-dosis
Jugendliche 12 -16 Jahre (40 - 50 kg)	1 - 2 Kapseln entsprechend 10 - 20 mg Morphinsulfat	6 - 12 Kapseln entsprechend 60 - 120 mg Morphinsulfat
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	1 - 6 Kapseln entsprechend 10 - 60 mg Morphinsulfat	bis 36 Kapseln entsprechend bis 360 mg Morphinsulfat

Für Kapseln 20 mg:

Für Kinder und Jugendliche über 6, aber unter 12 Jahren, stehen Capros akut 5 mg Kapseln zur Verfügung. Für Kinder über 12, aber unter 16 Jahren, stehen Capros akut 5 mg und 10 mg Kapseln zur Verfügung.

Alter bzw. Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamt-dosis
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	Max. 3 Kapseln entsprechend 10 - 60 mg Morphinsulfat	bis 18 Kapseln entsprechend bis 360 mg Morphinsulfat

Für Kapseln 30 mg:

Für Kinder und Jugendliche über 6, aber unter 12 Jahren, stehen Capros akut 5 mg Kapseln zur Verfügung. Für Kinder über 12, aber unter 16 Jahren, stehen Capros akut 5 mg und 10 mg Kapseln zur Verfügung.

Alter bzw. Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamt-dosis
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	Max. 2 Kapseln entsprechend max. 60 mg Morphinsulfat	bis 12 Kapseln entsprechend bis 360 mg Morphinsulfat

Die Einzeldosen können bei nachlassender Wirkung nach 4-6 Stunden wiederholt werden.

Die maximalen Tagesdosen sollten das 4-6-fache der Einzeldosen nicht überschreiten.

Sind höhere Tagesdosen erforderlich, sind bei der Anwendung andere entsprechend geeignete Wirkstoffstärken alternativ oder in Kombination mit Capros akut Kapseln einzubeziehen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage sollen Capros akut Kapseln besonders vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichen Allgemeinzustand können empfindlicher auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosiseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Besondere Hinweise zur Dosis-einstellung

Für eine Neueinstellung der Dosis kommen ggf. Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Anwendung, eventuell auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Retardtabletten.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernd wirksame Dosis angestrebt werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen 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 der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art der Anwendung

Capros akut Kapseln sollten unzerkaut und ungeöffnet mit ausreichend Flüssigkeit - unabhängig von den Mahlzeiten - eingenommen werden.

Bei allen Patienten, die die Kapsel nicht schlucken können, kann der Inhalt der geöffneten Kapsel mit breiigen Speisen (Püree, Joghurt) oder über Sonden (Durchmesser ≥ 16 FG) verabreicht werden. Die Mischung sollte spätestens 30 Minuten nach der Zubereitung gefolgt von 30-50 ml Wasser gegeben werden.

Falls keine geeigneten alternativen Darreichungsformen zur Verfügung stehen, muss bei Kindern unter 6 Jahren die Kapsel geöffnet werden, da das Risiko besteht, dass das Kind an der unzertheilten Kapsel erstickt. Die in diesem Abschnitt angegebenen Dosierungen sind zu beachten.

Behandlungsdauer

Capros akut Kapseln sollten auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit von den Schmerzbeschwerden.

Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Capros akut Kapseln erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Azorubin (E 122) (Capros akut 10/20 mg Kapseln) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- akutes Abdomen
- Capros akut Kapseln sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2).
- Capros akut 10 / 20 / 30 mg Kapseln sind für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2).
- Capros akut 20 mg und 30 mg Kapseln sind für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss
- Cor pulmonale
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine 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
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Beeinträchtigung der Leberfunktion

- Hypothyreose
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

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.

Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit (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.

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.

Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolaktinkonzentrationen

Die Langzeitanwendung von Opioidanalgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolaktinkonzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

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 Capros akut Kapseln 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, Capros akut Kapseln 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

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuungspersonen anzuweisen, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

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.

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).

Capros akut 5 / 10 / 20 / 30 mg ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Capros akut 5 / 10 / 20 / 30 mg kann wegen der sonstigen Bestandteile zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen (z. B. Lungengranulomen) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

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.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Capros akut Kapseln 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 Capros akut Kapseln 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 Capros akut Kapseln und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte 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 Sucht-

spezialisten in Betracht gezogen werden.

Capros akut Kapseln sind prä- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika 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.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

Obstipation tritt unter einer Morphinbehandlung sehr häufig auf. Liegen schon vor Beginn der Einnahme von Capros akut 5 / 10 / 20 / 30 mg Probleme mit dem Stuhlgang vor, sollte von Anfang an ein Abführmittel eingenommen werden.

Capros akut Kapseln sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet. Sollte aufgrund der Nichtverfügbarkeit passender anderer Darreichungsformen und Dosierungen eine Kapsel Capros akut geöffnet und ein Teil des Inhalts verwendet werden, ist bei Kindern unter 1 Jahr folgendes zu beachten: Bei Kindern unter 1 Jahr dürfen Capros akut Kapseln nur mit

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte dieser Wirkstoff Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist (siehe Abschnitt 4.6)

Das in Capros akut 10 mg und 20 mg Kapseln enthaltene E 122 (Azorubin) kann allergische Reaktionen auslösen.

Die Anwendung von Capros akut Kapseln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Capros akut Kapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Sedativa und andere zentral dämpfend wirkende Arzneimittel

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, andere Beruhigungsmittel, Muskelrelaxanzien, Antihypertensiva, Gabapentin oder Pregabalin und Alkohol, erhalten. 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.

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

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können durch Hemmung des Abbaus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten.

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärkt werden.

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 Morphin nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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.

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. Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist. Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioidanalgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

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.

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.

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 Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000, bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000

Sehr selten <1/10.000
 Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit: Nicht bekannt

Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen

Häufigkeit: Sehr selten

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit: Sehr häufig

Stimmungsveränderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie

Häufigkeit: 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)

Häufigkeit: Sehr selten

Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwäche.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit: Häufig

Kopfschmerzen, Schwindel

Häufigkeit: Sehr selten

Tremor, unwillkürliches Muskelzucken, epileptische Krampfanfälle, Hyperalgesie oder Allodynie (dosisabhängig) (siehe Abschnitt 4.4)

Häufigkeit: Nicht bekannt

Sedierung von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit (dosisabhängig), Hyperhidrose

Augenerkrankungen

Häufigkeit: Häufig

Pupillenverengung

Häufigkeit: Sehr selten

Verschwommenes Sehen, Doppelsehen und Augenzittern

Herzerkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz

Häufigkeit: Nicht bekannt

Gesichtsrötungen, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall, Herzversagen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit: Selten

Bronchospasmen

Häufigkeit: Sehr selten

Dyspnoe

Häufigkeit: Nicht bekannt

Atemdämpfung (dosisabhängig), nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme (bei intensivmedizinisch behandelten Patienten), zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit: Häufig

Verstopfung (bei Dauerbehandlung), Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Geschmacksveränderungen

Häufigkeit: Selten

Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis

Häufigkeit: Sehr selten

Darmverschluss, Bauchschmerzen

Häufigkeit: Nicht bekannt

Übelkeit und Mundtrockenheit (beides dosisabhängig)

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit: Selten

Gallenkoliken

Häufigkeit: Sehr selten

Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

Häufigkeit: Nicht bekannt
 Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufigkeit: Häufig
 Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, Pruritus

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

Häufigkeit: Nicht bekannt
 Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit: Sehr selten
 Muskelkrämpfe, Muskelstarre

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit: Häufig
 Störungen bei der Blasenentleerung

Häufigkeit: Selten
 Nierenkoliken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufigkeit: Sehr selten
 Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit: Selten
 Entzugserscheinungen, (Abstinenzsyndrom)

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

Häufigkeit: Nicht bekannt
 Toleranzentwicklung

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Capros akut Kapseln 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).

Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)

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.

Das in Capros akut 10 mg und 20 mg Kapseln enthaltene E 122 (Azorubin) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 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, Aspirationspneumonie 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 Todesfällen aufgrund von Atemversagen oder durch Komplikationen wie pulmonales Ödem kommen.

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.

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

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: Opiode, ATC-Code: N02AA01
 Morphin ist ein Phenantren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opiatagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, anti-tussiv, sedierend, tranquillierend, atemdepressiv, miotisch, anti-diuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteffekt) und geringgradig blutdruck- und herzfrequenz-senkend.

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, Prolaktin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klin-

ischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Der Wirkungseintritt nach oraler Applikation erfolgt nach 30-90 Minuten. Die Wirkdauer beträgt ca. 4-6 Stunden und ist bei retardierter Wirkstofffreisetzung erheblich verlängert.

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation erfolgt nach 15-30 Minuten, nach intravenöser Gabe in wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt unabhängig von diesen Applikationsarten 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Morphin wird nach oraler Applikation relativ rasch - vorwiegend aus dem oberen Dünndarm und geringfügig auch aus dem Magen - resorbiert. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit (20 % - 40 %) ist auf einen ausgeprägten First-Pass-Effekt zurückzuführen.

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 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.

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.

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 getragen 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

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

auch auf Keimzellen ausübt. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz eingenommen 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). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierarten Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

5.4 Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1996-1997 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, Cross-over) an 30 männlichen und weiblichen gesunden Probanden (18 bis 44 Jahre) ergab nach jeweils einmaliger Gabe von einer Kapsel (entsprechend 30 mg Morphinsulfat) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

C_{max} [ng/ml] (arithmetic)

Testpräparat 26,57 ± 9,42

Referenz 24,19 ± 8,29

t_{max} [h] (median)

Testpräparat 0,75

min-max: 0,50-1,00

Referenz 0,50

min-max: 0,25-1,00

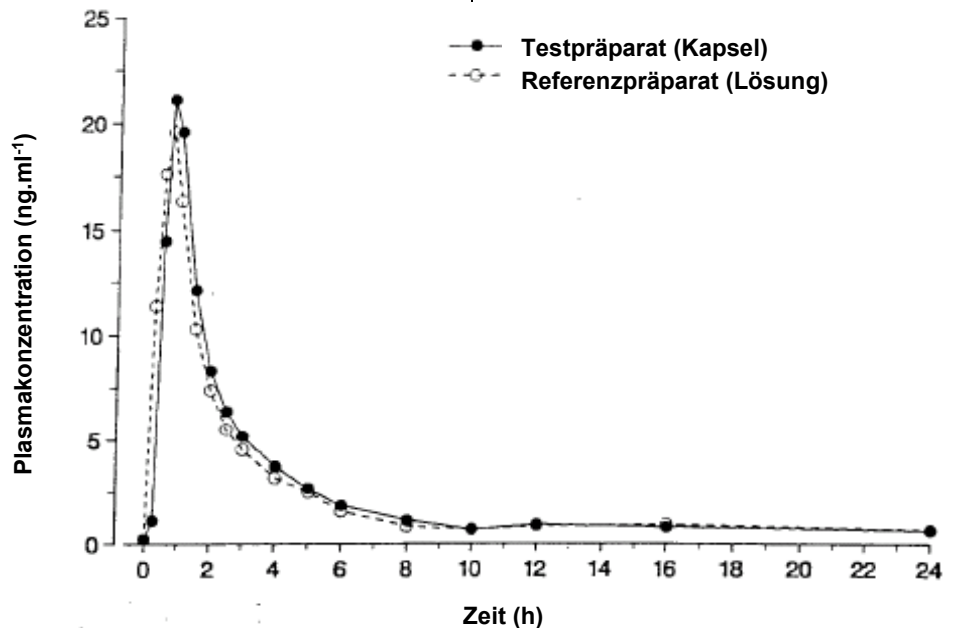
$AUC, 0-\infty$ [h ng/ml] (arithmetic)

Testpräparat 52,81 ± 15,25

Referenz 48,73 ± 13,35

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Capros akut 5 mg Kapseln
 Sucrose, Maisstärke, Hypromellose, Talkum,
 Kapselhülle: Gelatine, Farbstoff: E 132

Capros akut 10 mg Kapseln
 Sucrose, Maisstärke, Hypromellose, Talkum,
 Kapselhülle: Gelatine, Farbstoff: E 122

Capros akut 20 mg Kapseln
 Sucrose, Maisstärke, Hypromellose, Talkum,

Kapselhülle: Gelatine, Farbstoffe: E 122, E 131

Capros akut 30 mg Kapseln
 Sucrose, Maisstärke, Hypromellose, Talkum,
 Kapselhülle: Gelatine, Farbstoffe: E 132, E 104

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Capros akut 5 mg Kapseln
Capros akut 10 mg Kapseln
Capros akut 20 mg Kapseln
Capros akut 30 mg Kapseln

6.4 Besondere**Vorsichtsmaßnahmen für die
Aufbewahrung**

Die Blisterpackung im Umkarton
aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister mit Hartkapseln

OP mit 20 Kapseln

OP mit 50 Kapseln

OP mit 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht
alle Packungsgrößen ausgeboten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnah-
men für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ethypharm SAS
194 Bureaux de la Colline,
Bâtiment D
92213 Saint Cloud cedex
Frankreich
Tel.: +33 (0) 1 41 12 17 20
Fax: +33 (0) 1 41 12 17 30

Mitvertrieb

ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: +49 (0) 30 634 99 393
Fax: +49 (0) 30 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMERN

57759.00.00

57760.00.00

57761.00.00

57762.00.00

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

04.01.2006 / 31.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig entsprechen-
d der Betäubungsmittelver-
schreibungsverordnung.