

Diaphin[®] 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diaphin 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 5.000 mg Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 4.357 mg Diamorphin. Nach Zubereitung enthält 1 ml gebrauchsfertige Lösung 100 mg Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis fast weißes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diaphin ist bestimmt zur Behandlung einer schweren Opioid-Abhängigkeit bei Erwachsenen nach Vollendung des 18. Lebensjahres. In den ersten sechs Monaten der Behandlung mit Diaphin müssen Maßnahmen der psychosozialen Betreuung stattfinden.

Die aktuell gültigen Bestimmungen der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) hinsichtlich einer Diamorphin-Therapie sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Diamorphin darf nur in Einrichtungen mit entsprechender Erlaubnis durchgeführt werden. Diaphin ist zur intravenösen Anwendung bestimmt und kann bis zu dreimal täglich appliziert werden. Die Dosis wird vom behandelnden Arzt bestimmt und ist entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zu titrieren. Die Tageshöchstdosis beträgt 1.000 mg, mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg. In einer klinischen Studie betrug die durchschnittliche Tagesdosis in den ersten 12 Monaten der Behandlung 442 mg Diaphin. In dieser Studie erhielten einige Patienten eine Basissubstitution mit Methadon zur Nacht. Ist diese indiziert, sollte die Tagesdosis des zusätzlich verordneten Methadons 60 mg nicht überschreiten. Eine Basissubstitution mit anderen Wirkstoffen (z. B. Levomethadon) wurde nicht untersucht.

Vor Einleitung der Therapie sollten die Art der Opiatabhängigkeit (z. B. lang oder kurz wirksame Opiate/Opioide), der Zeitraum seit der letzten Opiatanwendung und der Grad der Opiatabhängigkeit berücksichtigt werden.

Initialtherapie

Bei Patienten mit unklarer Opiattoleranz sollte die Initialdosis 15-20 mg Diaphin nicht überschreiten.

Standardschema einer schnellen Aufdosierung (7 Tage):

1. Tag: 15 mg Diaphin + nach 30 Minuten 30 mg gefolgt von 2 x 30 mg Diaphin im weiteren Tagesverlauf
2. Tag: 50 mg Diaphin + 2 x 50 mg Diaphin
3. Tag: 3 x 75 mg Diaphin
4. Tag: 3 x 125 mg Diaphin
5. Tag: 3 x 175 mg Diaphin
6. Tag: 3 x 250 mg Diaphin
7. Tag: maximale Dosis.

Der Ablauf der Aufdosierung erfolgt unter der Voraussetzung, dass sich in diesem Zeitraum keine Komplikationen ergeben. Wird die individuell wirksame Dosis bereits vor dem 7. Tag erreicht, ist diese Dosis entsprechend weiterzuführen.

Diaphin® 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Standardschema einer langsamen Aufdosierung (maximal 2-4 x Dosiserhöhungen pro Woche):

1. Tag: 15 mg Diaphin + 3 x 30 mg Diaphin im weiteren Tagesverlauf
2. Tag: 50 mg Diaphin + 2 x 50 mg Diaphin
3. Tag: 3 x 75 mg Diaphin
5. Tag: 3 x 125 mg Diaphin
8. Tag: 3 x 175 mg Diaphin
11. Tag: 3 x 250 mg Diaphin
14. Tag: maximale individuelle Dosis.

Der Ablauf der Aufdosierung erfolgt unter der Voraussetzung, dass sich in diesem Zeitraum keine Komplikationen ergeben. Wird die individuell wirksame Dosis bereits vor dem 14. Tag erreicht, ist diese Dosis entsprechend weiterzuführen.

Bei gleichzeitiger Verordnung von Methadon, peroral zur Nacht, ist eine Initialdosis zwischen 15 und 30 mg Methadon bei zusätzlicher Gabe von 15-20 mg Diaphin Tagesdosis anzuraten. Die Dosis Diaphin kann am 2. Tag auf 30-45 mg und am 3. Tag auf 60-90 mg erhöht werden.

Umstellung von Methadon auf Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat

Der Methadon-Vortageskonsum wird bei der Dosisberechnung als Referenzwert genommen. Bei Umstellung von Methadon auf mehr als zwei Diaphin-Injektionen pro Tag kann die Methadon-Vortagesdosis in mg als Einzeldosis Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat in mg 3-mal täglich injiziert werden. Bei Umstellung auf zweimal tägliche Diaphin-Injektion wird das 1,5-Fache der Methadon-Vortagesdosis in mg zweimal täglich appliziert. Die Gesamtdosis des Folgetages darf die des Vortages nur bis zu 50 % übersteigen.

Wenn vor einer Umstellung von einem Opiatonisten zum anderen mittlere bis hohe Dosen eines Opiats eingenommen wurden, ist eine erhebliche Toleranz gegeben. Aufgrund unterschiedlicher Kinetik kann die Umstellung von einem Opiat mit kurzer Halbwertszeit auf ein Opiat mit langer Halbwertszeit in den ersten Tagen zu erheblichen Unterdosierungen führen. Umgekehrt ist die Umstellung von Methadon auf Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat kinetisch unproblematisch.

Bei der Umstellung von Methadon auf Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat (und umgekehrt) haben sich folgende Äquivalenzberechnungen bewährt:

Ein Methadon-Tages-Äquivalent (MTQ) entspricht einer Dosis, die bei regelmäßiger Einnahme über einen Tag im Effekt mit 1 mg oralem Methadon übereinstimmt.

Als Richtwert gemäß dieser Definition gelten folgende Äquivalenzangaben:

3 mg intravenöses Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat über einen Tag = 1 MTQ.

Aufdosierungen, Umstellungen von einem Opiat auf ein anderes sowie Abdosierungen lassen sich über MTQ's kalkulieren.

Nachfolgende Tabelle zeigt beispielhaft die Umstellung von 65 mg Methadon auf Diaphin.

	Methadon oral	Diaphin	MTQ Diaphin	MTQ gesamt	Einzeldosis Diaphin am Folgetag
Tag 1	30 mg	15+30+ 2x30 mg	15 MTQ 20 MTQ	65 MTQ	$(65:2) \times 3$ =97,5 mg
Tag 2	20 mg	100+ 2x100 mg	33 MTQ 66 MTQ	120 MTQ	$(120:2) \times 3$ =180 mg
Tag 3	10 mg	3x180 mg	180 MTQ	190 MTQ	$(190:2) \times 3$ =285 mg
Tag 4	5 mg	3x285 mg	285 MTQ	290 MTQ	$(290:2) \times 3$ =435 mg
Tag 5	0	bis 1000 mg (max)	333 MTQ	333 MTQ	

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Bei Verdacht auf übermäßigen Alkohol-Konsum und Werten $> 1 \text{ ‰}$ soll die übliche Diaphin-Dosis halbiert und auf zwei Dosen verteilt werden (Wartezeit zwischen den Injektionen 30 Minuten), um Überdosierungen (komatöse Zustände) durch Alkohol-Beikonsum zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nach Zubereitung der Lösung wird das Arzneimittel intravenös angewendet.
Zur Herstellung der Lösung, siehe Abschnitt 6.6.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Diaphin sollte mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele abgesprochen werden. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen Arzt und Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Wenn eine Therapie mit Diaphin bei einem Patienten nicht mehr erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugssymptomen vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Langfristiges Ziel der Behandlung ist die schrittweise Wiederherstellung der Betäubungsmittelabstinenz einschließlich der Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes. Dosisreduktion und Ausschleichen der Therapie sollten in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf der Erkrankung erfolgen.

Die Behandlung mit Diaphin ist nach jeweils spätestens zwei Jahren Behandlungsdauer daraufhin zu überprüfen, ob die Voraussetzungen für die Behandlung noch gegeben sind. Die Überprüfung erfolgt durch Einholung einer Zweitmeinung durch einen suchtmmedizinisch qualifizierten Arzt, der nicht der Diamorphin-substituierenden Einrichtung angehört. Ergibt die Überprüfung, dass die Voraussetzungen für die Behandlung nicht mehr gegeben sind, ist die Diamorphin-gestützte Behandlung zu beenden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie
- schweres Bronchialasthma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren darf Diaphin nicht angewendet werden, da keine Daten vorliegen.

Diaphin darf nur bei Patienten verordnet werden, die sich in einer Diamorphin-gestützten Behandlung befinden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diaphin darf in den folgenden Fällen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt, bzw. vermieden werden muss
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhter Hirndruck (wenn nicht gleichzeitig eine künstliche Beatmung durchgeführt wird)
- Kopf- und Bauchschmerzen unbekannter Ursache
- Cor pulmonale
- Mehrfachabhängigkeit von verschiedenen Suchtmitteln
- Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Hypothyreoidismus
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- Myxödem
- Patienten mit epileptischen Anfällen oder erhöhter Krampfbereitschaft

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage sollte Diamorphin besonders vorsichtig dosiert werden.

Wegen des rasch einsetzenden Toleranzverlusts bei Entzugsbehandlungen, bzw. mehrtägigem Fernbleiben von der Diamorphin-Behandlung (nach 5 Tagen Abstinenz ist die Opiattoleranz praktisch aufgehoben), ist bei erneuter Diamorphin-Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Pro Tag ohne Diamorphintherapie muss die Tagesgesamtdosis bei erneuter Anwendung von Diamorphin um 20 % reduziert werden. Nach Abwesenheit von 5 oder mehr Tagen sollte die adäquate Dosis erneut titriert werden, wobei am ersten Behandlungstag eine Tagesgesamtdosis von 90 mg Diamorphin, verteilt auf mindestens drei Einzelgaben nicht überschritten werden sollte. Vor der ersten Gabe sollte mit einem Urinscreening auf Abwesenheit von Opiaten, Kokain, Benzodiazepinen und Methadon geprüft werden, um Interaktionen vermeiden zu können.

Beikonsum

Patienten sollten vor jeder Injektion von Diaphin nach Beikonsum anderer Betäubungsmittel und psychotroper Substanzen (z. B. Tranquilizer, Hypnotika, Opioide) und Alkohol befragt werden. Bei Verdacht auf vermehrte Einnahme muss der Arzt entscheiden, ob die Injektion von Diaphin erfolgen darf (siehe Abschnitt 4.2).

Supervision

Diamorphin darf nur unter Aufsicht des Arztes oder des sachkundigen Personals innerhalb einer Einrichtung mit entsprechender Erlaubnis verbraucht werden. Nach der Injektion muss der Patient einen angemessenen Zeitraum hinsichtlich Vigilanz beobachtet werden.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Toleranz, körperliche und psychische Abhängigkeit und Opioidgebrauchsstörung können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie Diaphin entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Diaphin kann zu Überdosierungen und/oder zum Tod führen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Diaphin und während der Behandlung sollten mit den Patienten die Behandlungsziele und ein Plan zum Absetzen der Behandlung abgesprochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten müssen auf Anzeichen von Suchtverhalten (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten) überwacht werden. Dies schließt eine Überprüfung gleichzeitig angewendeter Opioide und psychoaktiver Arzneimittel (wie Benzodiazepine) ein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten erwogen werden.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Diaphin und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Diaphin zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



MAO-Hemmer

Diamorphin muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko für eine zentrale Schlafapnoe in dosisabhängiger Weise. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe ist eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Erwägung zu ziehen.

Neonatales Opioid-Entzugssyndrom

Die längere Anwendung von Diamorphin während der Schwangerschaft kann zu einem neonatalen Entzugssyndrom führen, das potenziell lebensbedrohlich ist, wenn es nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird. Die Behandlung sollte gemäß den von Neonatalologen entwickelten Leitlinien erfolgen. Wenn die Anwendung von Opioiden bei einer schwangeren Frau über einen längeren Zeitraum erforderlich ist, ist die Patientin über das Risiko eines neonatalen Opioid-Entzugssyndroms zu informieren und sicherzustellen, dass eine geeignete Behandlung gegebenenfalls verfügbar ist.

Endokrine Wirkungen

Opioide wie Diamorphin können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen, insbesondere nach Langzeitanwendung. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, gehören ein Anstieg des Prolaktinspiegels im Serum und eine Abnahme des Hydrocortison- und Testosteronspiegels im Plasma. Aufgrund dieser hormonellen Veränderungen können sich klinische Anzeichen und Symptome manifestieren. Wenn eine endokrine Wirkung, wie z. B. Hyperprolaktinämie oder Nebenniereninsuffizienz, vermutet wird, werden geeignete Laboruntersuchungen empfohlen, und eine Anpassung der Behandlung mit Diaphin kann in Erwägung gezogen werden.

Spasmus des Sphinkter Oddi / Pankreatitis

Opioide können eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für Symptome der Gallenwege sowie für eine Pankreatitis steigt. Daher ist Diaphin bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht anzuwenden.

Therapieunterbrechung und Dosisreduktion

Ein Absetzen der Therapie kann zu einem Entzugssyndrom führen, das auch verzögert auftreten kann. Nach Dosisreduktion kann es ebenfalls zum Auftreten von Entzugssymptomen kommen.

Dopinghinweis

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

Maßnahmen zur Empfängnisverhütung

Während der Behandlung mit Diaphin sind empfängnisverhütende Maßnahmen dringend zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Diamorphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln und Stoffen, wie andere Opioiden, Sedativa wie Benzodiazepine oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, sedierende Antihistaminika sowie Alkohol, erhöht das Risiko von Atemdepression, Hypotonie, ausgeprägter Sedierung oder Koma und Tod aufgrund von additiven ZNS-dämpfenden Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Diaphin mit serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), kann zu einem Serotonin-Syndrom führen.

Zu den Symptomen eines Serotonin-Syndroms können Veränderungen des mentalen Status (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) gehören.

Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel ist Diaphin mit Vorsicht anzuwenden; gegebenenfalls ist eine Reduktion der Dosierung erforderlich.

Diaphin® 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Die Diamorphin-Therapie darf nicht während der Anwendung von MAO-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen begonnen werden.

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel hemmende Arzneimittel können erhöhte Plasmakonzentrationen von Diamorphin auftreten.

Durch die Anwendung von Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat kann die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt werden.

Bei gleichzeitigem Alkoholkonsum treten Übelkeit und Erbrechen, Motilitätsstörungen im Dickdarm sowie Schlafstörungen (insbesondere Durchschlafstörungen) vermehrt auf, die durch eine Dosisanpassung von Diamorphin vermindert werden können.

Die gleichzeitige Anwendung von Diaphin mit Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Diaphin mit Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Aktivität (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Arzneimittel zur Behandlung von Parkinson) kann zu einem erhöhten Auftreten anticholinergischer Nebenwirkungen führen.

Der Beikonsum von Kokain sowie der Entzug von Alkohol, Benzodiazepinen, Barbituraten und anderen Sedativa erhöht die Gefahr von Epilepsien.

Obwohl Diamorphin unabhängig vom Cytochrom-P450-System durch Deacetylierung und Glucuronidierung abgebaut wird, kann das Cytochrom-P450-System eine zentrale Rolle bei plötzlichen Todesfällen von Polytoxikomanen spielen, da Kokain sowie verschiedene Benzodiazepine und Antidepressiva durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden (Überdosierung durch kompetitive Hemmung).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Untersuchungen mit dem Metaboliten Morphin an Tieren zeigten ein Schädigungspotenzial für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Bei Neugeborenen, deren Mütter bis zur Geburt Diamorphin oder andere Opiate konsumieren, besteht eine Opiatabhängigkeit. Eine längere Anwendung von Diamorphin während der Schwangerschaft kann zu einem neonatalen Opioid-Entzugssyndrom führen, das potenziell lebensbedrohlich ist, wenn es nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird. Die Symptome des neonatalen Entzugssyndroms umfassen Atemdepression, Weinen, Tremor, Hyperreflexie, erhöhten Muskeltonus, Fieber, Tachypnoe. Oft sind diese Kinder untergewichtig.

Daher darf Diamorphin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind überwiegt. Wegen der mutagenen Eigenschaften des Metaboliten Morphin ist Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter zu empfehlen, während der Therapie mit Diaphin eine wirksame Verhütung sicherzustellen. Bei Schwangerschaften, die unter einer Diamorphin-gestützten Substitutionstherapie eintreten, ist durch den Arzt patientenindividuell abzuwägen, ob die Diamorphintherapie fortgeführt oder eine Umstellung auf eine andere, zugelassene Substitutionstherapie erfolgen sollte. Bei Fortführung der Diamorphintherapie wird im letzten Trimenon die Verteilung der Tagesgesamtdosis auf drei identische Einzeldosen Diaphin empfohlen, um die Dosisschwankungen möglichst gering zu halten.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioidanalgetika erhalten haben, sind auf Anzeichen für neonatales Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom) zu überwachen. Die Behandlung kann die Gabe eines Opioids und unterstützende Behandlung umfassen.

Stillzeit

Von Morphin ist bekannt, dass es mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist anzunehmen, dass dies auch auf Diamorphin zutrifft. Es ist weiterhin zu erwarten, dass nach Verabreichung von Diamorphin auch unbekannte Mengen von Morphin in die Muttermilch gelangen und beim Säugling klinisch relevante Konzentrationen erreichen. Daher ist erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung zu stillen.

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Bei der Entscheidung, das Stillen zu empfehlen, sollte der Rat eines klinischen Spezialisten berücksichtigt werden, und es sollte berücksichtigt werden, ob die Frau eine stabile Erhaltungsdosis Diamorphin erhält und ob sie weiterhin illegale Substanzen konsumiert. Wenn das Stillen in Betracht gezogen wird, sollte die Diamorphindosis so niedrig wie möglich sein. Verschreibende Ärzte sollten stillende Frauen darauf hinweisen, ihr Kind hinsichtlich Sedierung und Schwierigkeiten beim Atmen zu beobachten und im Fall eines Auftretens sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Obwohl die in der Muttermilch ausgeschiedene Morphinmenge nicht ausreicht, um die Entzugssymptome bei gestillten Säuglingen vollständig zu unterdrücken, kann sie den Schweregrad des neonatalen Abstinenzsyndroms abmildern. Wenn es notwendig ist, das Stillen abubrechen, sollte dies schrittweise geschehen, da ein abruptes Abstillen die Entzugssymptome beim Säugling verstärken könnte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diamorphin kann kognitive Fähigkeiten, 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. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden. Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste in einer klinischen Studie beobachtete Nebenwirkung unter der Therapie mit Diamorphin ist die Atemdepression. Diese Nebenwirkung trat vor allem bei vorher nicht gemeldetem Beikonsum von Benzodiazepinen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Diamorphingabe waren Allgemeinsymptome (z. B. Kopfschmerzen, Fieber, Schwäche), psychische Veränderungen und Verhaltensauffälligkeiten, Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt sowie Überempfindlichkeitsreaktionen und Krampfanfälle.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Kribbeln, Pruritus und Exantheme
Gelegentlich:	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Euphorie/Dysphorie, Psychosen, Depression, Angststörungen, Schlafstörungen
Nicht bekannt:	Abhängigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit
Häufig:	Bewusstseinsverlust
Gelegentlich:	Krampfanfälle

Augenerkrankungen

Sehr häufig:	Miosis
Selten:	Doppeltsehen, verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen

Sehr selten:	Asystolie, Bradykardie
--------------	------------------------

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie
---------------	-----------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:	Apnoe, Bradypnoe, Zyanose
Gelegentlich:	Atemdepression, Lungenödem
Selten:	Auslösen eines Asthmaanfalls, Bronchospasmus

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe der glatten Muskulatur (z. B. Koliken), Appetitlosigkeit, Obstipation
Sehr selten:	Darmverschluss
Nicht bekannt:	Pankreatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig:	Muskelspasmen
Selten:	Ödembildung

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt:	Spasmen des Sphinkter Oddi
----------------	----------------------------

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:	Harnverhalt
---------	-------------

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig (20 %):	Abnahme der Blutspiegel des luteinisierenden Hormons und des follikelstimulierenden Hormons, Anstieg des Prolaktinspiegels, Anstieg des Blutzuckers.
---------------------	---

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig (50 %):	Amenorrhö, sexuelle Funktionsstörungen (Libidoverlust)
Sehr selten:	Potenzstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Schwitzen
Selten:	Infektion an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Hyperthermie, erhöhte Unfall- und Sturzgefahr

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

Eine Überdosierung kann zu einer lebensbedrohlichen Atemdepression führen. Die Schwelle für das Auftreten dieser Wirkung ist individuell unterschiedlich und hängt von der jeweiligen Toleranz gegenüber dem Wirkstoff ab.

Symptome einer Intoxikation

Die Letaldosis für gesunde, nicht opiattolerante Erwachsene liegt bei ca. 30 mg Diamorphinhydrochlorid-Monohydrat intravenös.

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/Minute). Der Patient wird zyanotisch. Überdosierung mit Diamorphin führt zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie und Schwindel können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert, gelegentlich können generalisierte Krämpfe auftreten.

Der Tod tritt meist durch Ateminsuffizienz oder durch Komplikationen wie z. B. ein Lungenödem ein.

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Therapie einer Intoxikation

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Intubation und Beatmung sowie die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (z. B. Naloxon intravenös) angezeigt. Dosierung und therapeutisches Vorgehen richten sich nach den Angaben in der Fachinformation des Opiat-Antagonisten und nach den aktuellen Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften. Die Gabe eines Opiat-Antagonisten kann zu einem Entzugssyndrom führen. Strenge Überwachung für mehrere Stunden ist notwendig, da die Wirkung des Opiat-Antagonisten kürzer ist als die des Diamorphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und zur Volumentherapie erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit

ATC-Code: N07BC

Diamorphin ist ein stark wirksames Analgetikum, das vor allem auf das zentrale Nervensystem und die glatte Muskulatur wirkt. Diamorphin selbst bindet, im Gegensatz zu den aktiven Metaboliten 6-Ortho-Monoacetylmorphin (6-MAM) und Morphin, kaum an die Rezeptoren im Zentralnervensystem. Es kann daher als Prodrug bezeichnet werden. Für die zentralnervösen Wirkungen ist in erster Linie die Bindung von 6-MAM und Morphin an μ -Rezeptoren verantwortlich. Die Wirkdauer beträgt 5-8 Stunden.

Durch die schnelle Anflutung im ZNS nach intravenöser Injektion wird von einigen Patienten ein sogenannter „Flash“ erlebt, der z. B. als blitzartig eintretender Wonneschauer beschrieben wird.

Weitere zentralnervöse Wirkungen des Diamorphins sind u.a. Sedierung, Atemdepression, Miosis und emetische Effekte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Da Diamorphin stärker lipophil ist als andere Opiate, kann es die Blut-Hirn-Schranke leichter passieren und gelangt nach intravenöser Verabreichung sehr rasch, innerhalb von wenigen Sekunden, in das Gehirn. Die Serumkonzentrationen des Diamorphin und seiner aktiven Metaboliten zeigen relativ große Schwankungen mit entsprechend spürbarem Tagesgang der Befindlichkeit. Aufgrund der, relativ zu den entsprechenden Halbwertszeiten, sehr langen Dosierungsintervalle (i.d.R. 2-3 mal täglich), besteht nur eine geringe Kumulationsgefahr für Diamorphin und seine primären Metaboliten 6-MAM und Morphin. Der aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid, der nur in geringen Mengen gebildet wird, weist aufgrund seiner bedeutend längeren Halbwertszeit eine höhere Kumulationsgefahr auf, wobei dies nur bei bestehender Niereninsuffizienz von klinischer Relevanz ist. Die Metaboliten Morphin und 6-MAM überwinden die Blut-Hirnschranke rasch. Morphin ist plazentagängig und wird in der Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Nach intravenöser Injektion ist Diamorphin nur während kurzer Zeit im Blut nachweisbar. Es hat eine Halbwertszeit von etwa 3 Minuten. Im zentralen Nervensystem und in peripheren Geweben wird Diamorphin durch Abspaltung einer Essigsäuregruppe rasch zu 6-MAM metabolisiert. Mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten wird auch die zweite Acetylgruppe abgespalten. So entsteht als aktiver Metabolit Morphin, welcher eine Plasmahalbwertszeit von etwa drei Stunden aufweist.

Morphin wird bei der Metabolisierung in der Leber vor allem in Morphin-3-Glucuronid umgewandelt. Weitere Metaboliten, die in geringerer Menge gebildet werden, sind Morphin-6-Glucuronid (pharmakologisch aktiv) und Normorphin.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten (Morphinglucuronide) erfolgt vor allem über die Niere. Etwa 7-10 % werden über die Galle in den Darm sezerniert und mit den Faeces ausgeschieden, bzw. in geringen Mengen hydrolysiert und als Morphin reabsorbiert.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Schwangerschaft: Diamorphin und aktive Metaboliten gelangen via Plazenta in den Kreislauf des ungeborenen Kindes. Wegen der noch nicht voll ausgebildeten Blut-Hirn-Schranke kann Morphin im kindlichen ZNS höhere Konzentrationen erreichen als bei der Mutter.

Diaphin® 5.000 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



Toleranz

Bei regelmäßig wiederholter Einnahme von Diamorphin kann innerhalb weniger Tage eine Gewöhnung an den Wirkstoff beobachtet werden. Die Opiattoleranz setzt sich aus einer Vielzahl individueller Anpassungsprozesse in unterschiedlichen neuronalen und neurochemischen Systemen zusammen. Die Expression verschiedener Proteine und Peptide verändert sich, und die Rezeptordichte ist häufig reduziert (Downregulation). Kurzfristige Verabreichung von Diamorphin führt zu einem Anstieg der β -Endorphin-Konzentrationen im Gehirn. Antagonisten oder Entzug haben den gegenteiligen Effekt. Bei längerer Opiatgabe normalisiert sich der β -Endorphin-Spiegel jedoch wieder. Chronischer Opiatkonsum erzeugt eine Kreuztoleranz gegenüber anderen Opiaten.

Abhängigkeit / Entzug

Täglicher Konsum von Diamorphin führt rasch zu Abhängigkeit, die sich in Entzugssymptomen äußert, wenn die Einnahme beendet oder die Dosis reduziert wird. Entzugssymptome sind rezeptorspezifische Reaktionen. Der Mechanismus, der während des chronischen Diamorphinkonsums zur Toleranz führt, spielt beim Entzugssyndrom eine umgekehrte Rolle: Wird die Zufuhr unterbrochen, reichen die geringen Mengen körpereigener Opiate und Peptide nicht aus, um die reduzierte Zahl an Rezeptoren so stark zu stimulieren wie die übliche Diamorphindosis zuvor. Zudem geht während des Entzugs die Hemmung der Katecholaminfreisetzung verloren, was zur Ausschüttung großer Mengen Adrenalin und Noradrenalin führt. Diese sind hauptsächlich verantwortlich für die unangenehmen Entzugssymptome (Mydriasis, motorische Unruhe, Nervosität, Reizbarkeit, Gähnen, Niesen, Tränenfluss, kalter Schweiß, Durchfall, Bauchkrämpfe, Blutdruckabfall).

Der Opiatentzug ist an sich nicht gefährlich. Gefährlich ist jedoch der Verlust der Toleranz, wenn der Opiatkonsum wieder aufgenommen wird. Auf die Risiken des Toleranzverlustes muss bei jeder Entzugsbehandlung hingewiesen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien zur akuten Toxizität und Toxizität nach wiederholter Gabe wurden keine zusätzlich klinisch relevanten Wirkungen beobachtet, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

Diamorphin wird im Organismus zu Morphin metabolisiert.

In präklinischen Untersuchungen zeigte Morphin ein genotoxisches Potential. Eine derartige Wirkung muss auch für den Menschen angenommen werden.

Langzeituntersuchungen hinsichtlich des tumor erzeugenden Potentials von Diamorphin und Morphin liegen nicht vor.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der Lösung nach Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Zubereitung wurde über 2 Wochen bei Kühlschrank-Temperatur (2 °C bis 8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das zubereitete Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Diese

Diaphin® 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung



sollen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C sein, wenn die Zubereitung nicht unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Gummistopfen und Aluminiumdeckel mit 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Packungsgrößen:
8 x 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung

Benötigtes Material

Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke, Spritzen und Nadeln, Alkoholtupfer zur Desinfektion des Verschlusses.

Herstellung

Der Wirkstoff wird unter aseptischen Bedingungen mit Hilfe einer Spritze mit 46,5 ml Wasser für Injektionszwecke versetzt. Nach Zugabe der benötigten Menge Wasser für Injektionszwecke bildet sich unter ständigem Schwenken der Flasche innerhalb von 2 Minuten eine Lösung (100 mg/ml). Vor der Anwendung ist die Lösung visuell auf Partikel zu prüfen. Nur klare und farblose Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

Das Datum der Lösungsherstellung ist auf dem Etikett zu notieren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

62906.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

20. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

23. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel