

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oramorph® 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml wässrige Lösung enthält:

Morphinsulfat 2 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

p-Hydroxybenzoesäuremethylester (E 218)	1,8 mg/ml
p-Hydroxybenzoesäurepropylester (E 216)	0,2 mg/ml
Ethanol 96 % (Alkohol)	80 mg/ml
Glucose-Sirup	100 mg/ml
Saccharose	300 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Nahezu farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen oder Schmerzen, die auf schwächer wirksame Analgetika nicht ansprechen, insbesondere Schmerzen aufgrund einer Krebserkrankung.

Oramorph wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (ab 1 Jahr).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Oramorph muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Die Dosis kann unter medizinischer Überwachung entsprechend der Stärke der Schmerzen und dem bisherigen Analgetikaverbrauch gesteigert werden.

Die empfohlene Dosierung ist vom individuellen Schmerzzustand abhängig; die Angaben in der folgenden Tabelle basieren auf Einzeldosen von 0,2 bis 0,3 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht.

Alter (Körpergewicht)	Dosierung
Kleinkinder und Kinder 1 - 5 Jahre (10 - 20 kg)	Maximaldosis 5 mg Morphinsulfat (entsprechend 2,5 ml Oramorph 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) alle 4 Stunden
Kinder 6 - 12 Jahre (20 - 40 kg)	Maximaldosis 5 - 10 mg Morphinsulfat (entsprechend 2,5 - 5 ml Oramorph 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) alle 4 Stunden

Jugendliche 13 - 16 Jahre (40 - 50 kg)	Initialdosis üblicherweise 10 - 20 mg Morphinsulfat (entsprechend 5 - 10 ml Oramorph 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) alle 4 - 6 Stunden
Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren	Initialdosis üblicherweise 10 - 20 mg Morphinsulfat (entsprechend 5 - 10 ml Oramorph 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen) alle 4 - 6 Stunden

Oramorph 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist aufgrund der Konzentration für Kinder unter 1 Jahr nicht geeignet.

Die verordnete Oramorph-Dosis wird unmittelbar vor der Einnahme mit Hilfe der beige-packten Messpipette dosiert. Diese Messpipette hat eine Maßeinteilung von 0,25 bis 5 ml jeweils im Abstand von 0,25 ml.

Nach Gebrauch wird die Flasche wieder mit dem Schraubverschluss verschlossen.

Behandlungsdauer

Oramorph ist nicht zur Langzeittherapie bestimmt und sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und von den Schmerzbeschwerden. Oramorph sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Oramorph erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung in kurzen Abständen erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen um zu beurteilen, ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis besteht). Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten oder bei Patienten, bei denen eine Sedierung unerwünscht ist, sollte die Dosis reduziert werden.

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion:

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll Oramorph besonders vorsichtig dosiert werden.

Zusammenhang zwischen verschiedenen Anwendungsarten

Die Dosierung von Morphin richtet sich nach der Art der Anwendung. Wenn Patienten von anderen Morphinzubereitungen auf Oramorph umgestellt werden, kann eine Dosis titration angebracht sein.

Bei der Umstellung von subkutaner und intravenöser Verabreichung auf perorale Verabreichung sind die nachfolgend genannten Umrechnungsfaktoren zu berücksichtigen, um die gleiche Bioverfügbarkeit von Morphin und eine vergleichbare analgetische Wirkung zu gewährleisten:

- x 2 für die subkutane Anwendung (SC)
- x 3 für die intravenöse Anwendung (IV)

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung:

Vor Beginn der Behandlung mit Oramorph 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. Bei abruptem Absetzen der Gabe von Opioiden kann sich ein Abstinenzsyndrom einstellen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oramorph 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Lösung wird mit etwas Flüssigkeit (Wasser oder Saft) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Alkoholvergiftung
- Agitiertheit bei Patienten unter Alkohol- oder Hypnotika-Einfluss
- Verdacht auf paralytischen Ileus
- "akutes Abdomen"
- akute Lebererkrankungen (Hepatitis, hepatische Porphyrie)
- Kopfverletzungen und Zustände mit erhöhtem intrakraniellen Druck
- Asthmaanfälle sowie akute und schwere Bronchialobstruktion
- Respiratorische Insuffizienz oder Atemdepression, sofern keine Möglichkeit zur mechanischen Beatmung besteht
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder während der ersten 2 Wochen nach Absetzen dieser Therapie (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei folgenden Patientengruppen sollte das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden:

- Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, verringerter respiratorischer Reserve (z.B. Kyphoskoliose, Emphysem oder schwere Fettsucht)
- Cor pulmonale
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn keine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Bewusstseinsstörungen
- Bekannte Abhängigkeit von Opioiden. Wenn es für die Schmerzbehandlung insbesondere in einer Akutphase unerlässlich erscheint, kann opioid-abhängigen Patienten Morphin verschrieben werden. Eine besondere Überwachung der Behandlung wird empfohlen.
- Innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden
- 24 Stunden vor einer Chordotomie. In diesem Fall sollte das Absetzen der Morphinbehandlung erwogen werden.
- Bei Patienten mit chronischen Nieren- oder Lebererkrankungen, Pankreatitis, Myxödem, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreoidismus, Phäochromozytom, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Bei Patienten mit entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen
- Bei Patienten mit obstruktiven Gallen- oder Harnwegserkrankungen oder Steinkoliken der Gallen- und Harnwege, da Morphin diese Symptome verschlimmern kann.
- Nach Operationen im Gallensystem
- Bei verzögerter Magenentleerung. Morphin führt zu einer Abnahme der Magenbeweglichkeit. Dies sollte bei Patienten mit Vorerkrankung berücksichtigt werden.
- Epilepsie oder erhöhte Neigung zu Krampfanfällen. Morphin senkt die Anfallschwelle. Bei Patienten mit Epilepsie sollte Morphin unter strenger ärztlicher Überwachung angewendet und die Dosis sollte individuell festgelegt werden.

- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Morphin Agonisten/Antagonisten. Entzugssymptome können durch die Gabe von gemischten Agonisten/Antagonisten ausgelöst werden (z.B. Pentazocin, Butorphanol, Buprenorphin, Nalbuphin, siehe Abschnitt 4.5).

Bei älteren Patienten, Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist entsprechend vorsichtig zu dosieren (gegebenenfalls Dosisreduktion).

Die Anwendung von Morphin kann bei Patienten, deren Fähigkeit zur Erhaltung des homöostatischen Blutdruckes beeinträchtigt ist (z.B. verringertes Blutvolumen, gleichzeitige Anwendung von Phentiazinen oder bestimmten Anästhetika), zu schwerem Blutdruckabfall führen.

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) und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oramorph können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die wiederholte Anwendung von Oramorph 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 Oramorph 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 Oramorph 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 Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Dies ist jedoch kein vorrangiges Problem bei der Behandlung von Patienten mit schweren Schmerzen. Das Risiko kann durch Einnahme nach einem exakten Zeitplan reduziert werden.

Absetzen nach wiederholter Verabreichung oder Gabe eines Opioid-Antagonisten kann zu einem typischen Entzugsbild (Entzugssyndrom) führen. Rasches Absetzen nach Langzeitbehandlung kann zum Auftreten von Entzugssymptomen innerhalb weniger Stunden führen. Das Entzugssyndrom erreicht 36 - 72 Stunden nach Beendigung der Morphin-Therapie ein Maximum. 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.

Es treten wechselseitige Toleranzen mit anderen Opioiden auf.

Oramorph ist 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 z.B. eine Darmperforation maskiert werden.

Nebenniereninsuffizienz

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Ersatztherapie mit Glukokortikoiden erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können

z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedriger Blutdruck sein.

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

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 vaso-okklusiven Krise mit Morphin behandelt werden, ist eine engmaschige Überwachung auf ATS-Symptome angezeigt.

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 Amenorrhö.

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).

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

Risiken der gleichzeitigen Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Oramorph und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung mit solchen Sedativa nur bei Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Oramorph und Sedativa getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und die kürzest mögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen.

Die Patienten sind engmaschig im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Patienten und deren Betreuer sollten entsprechend informiert und ausdrücklich aufgefordert werden, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale 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.

Die Morph \ddot{u} n-Plasmakonzentrationen k \ddot{u} nnen durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morph \ddot{u} n sollte w \ddot{a} hrend und nach der Behandlung mit Rifampicin \ddot{u} berwacht und die Dosierungen von Morph \ddot{u} n angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y12-Inhibitoren: eine verminderte Wirksamkeit der P2Y12-Inhibitor-Therapie wurde innerhalb des ersten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren und Morph \ddot{u} n festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

p-Hydroxybenzoes \ddot{a} uremethylester und p-Hydroxybenzoes \ddot{a} urepropylester k \ddot{u} nnen allergische Reaktionen (auch Sp \ddot{a} treaktionen) hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enth \ddot{a} lt 80 mg Alkohol (Ethanol) pro ml L \ddot{o} sung entsprechend 8% m/V und darf Patienten, die unter Alkoholismus leiden, nicht gegeben werden. Der Alkoholgehalt ist bei Kindern und Patienten mit erh \ddot{o} htem Risiko aufgrund einer Lebererkrankung zu ber \ddot{u} cksichtigen.

Dieses Arzneimittel enth \ddot{a} lt 100 mg Glucose-Sirup pro ml L \ddot{o} sung. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enth \ddot{a} lt 300 mg Saccharose pro ml L \ddot{o} sung. Patienten mit der seltenen heredit \ddot{a} ren Fructose-Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Hinweis f \ddot{u} r Diabetiker:

5 ml L \ddot{o} sung entsprechen 0,17 BE.

Die Einnahme von Oramorph kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen f \ddot{u} hren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Tranquilizern, Allgemein \ddot{a} n \ddot{a} sthetika, Hypnotika, Sedativa, Muskelrelaxanzien, Antihypertensiva, Gabapentin oder Pregabalin, trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen, oder Alkohol verst \ddot{a} rkt die ZNS-d \ddot{a} mpfende Wirkung von Morph \ddot{u} n, insbesondere die atemdepressive Wirkung. Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma f \ddot{u} hren, k \ddot{u} nnen auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den \ddot{u} blichen Dosen von Morph \ddot{u} n eingenommen werden.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erh \ddot{o} ht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund von additiven ZNS-d \ddot{a} mpfenden Wirkungen. Die Dosen und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit anticholinerg \ddot{e} r Wirkung (z.B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Parkinson) k \ddot{u} nnen anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verst \ddot{a} rken (z.B. Obstipation, Mundtrockenheit oder St \ddot{o} rungen beim Wasserlassen).

Gemischte Opioid-Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) vermindern die analgetische Wirkung durch kompetitive Blockade der Rezeptoren mit dem Risiko des Auftretens eines Entzugssyndroms (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Morphingabe oder gleichzeitig mit dieser k \ddot{u} nnen lebensbedrohliche Auswirkungen auf das Zentralnervensystem, die Atmung oder den Kreislauf auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

Cimetidin hemmt den Morphinmetabolismus. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist unbekannt. Dennoch sollte Cimetidin zumindest in der Anfangsphase der Behandlung vorsichtig und einschleichend dosiert werden, um die Gefahr zentralnervöser Nebenwirkungen zu minimieren.

Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxantien und Antihypertensiva verstärken.

Rifampicin induziert den Metabolismus von oral verabreichtem Morphin in hohem Ausmaß. Eine Dosiserhöhung kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y12-Inhibitoren zur Thrombozytenhemmung beobachtet. Diese Wechselwirkung könnte mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und besteht auch bei anderen Opioiden. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen das Potenzial für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren- bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

Clomipramin und Amitriptylin verstärken die analgetische Wirkung von Morphin, was teilweise auf die erhöhte Bioverfügbarkeit zurückgeführt werden kann. Unter Umständen muss die Dosis angepasst werden.

Eine Kombination mit Alkohol ist zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Morphin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, da es im Tierversuch Hinweise auf eine Schädigung der Nachkommen gibt (siehe Abschnitt 4.3). Die Verwendung von Morphin während der Geburt wird nicht empfohlen, da das Risiko einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

Stillzeit

Die Verabreichung an stillende Mütter wird nicht empfohlen, da Morphin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Entzugssymptome können bei Neugeborenen beobachtet werden, deren Mütter sich einer chronischen Behandlung unterziehen. Daher ist vor einer Einnahme von Oramorph abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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.

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

Oramorph hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Benommenheit und vermindertes Reaktionsvermögen auftreten können. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Änderung der Medikation sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und zentraldämpfenden Substanzen.

Während der Behandlung mit Oramorph sollten Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen. Ab wann die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen wieder möglich ist, hängt maßgeblich von dem jeweiligen Patienten ab und wird vom Arzt festgelegt.

4.8 Nebenwirkungen

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 der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

System-Organ-Klasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, Asthmaanfälle bei empfindlichen Patienten.
Endokrine Erkrankungen	Selten	Frösteln, Hypothermie, erhöhter Intrakranialdruck
	Sehr selten	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH, Leitsymptom: Hyponatriämie)
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Stimmungsveränderungen, meist Euphorie, aber auch Dysphorie
	Häufig	Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, aber auch erhöhte Aktivität oder Agitation), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Verwirrtheit)
	Sehr selten	Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwäche
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Orientierungslosigkeit, Agitation, Sedierung, Stimmungsschwankungen, Somnolenz, Schwindelgefühle
	Sehr selten	Tremor, unwillkürliches Muskelzucken, epileptische Krampfanfälle
	Nicht bekannt	Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Hyperhidrose
Augenerkrankungen	Häufig	Miosis
	Selten	Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Augenzittern
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Flush (Gesicht)
	Selten	verminderter Blutdruck, Bradykardie, Tachykardie, allgemeine Asthenie bis zu Synkopen und Herzinsuffizienz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Atemdepression, Bronchospasmus
	Sehr selten	Dyspnoe
	Nicht bekannt	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Nausea, Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Obstipation, Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Geschmacksveränderungen
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Kolik
	Selten	Erhöhung der Pankreasenzyme, Pankreatitis
	Sehr selten	Darmverschluss, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Gallengangspasmen
	Sehr selten	Erhöhung leberspezifischer Enzyme
	Nicht bekannt	Spasmus des Sphincter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus
	Sehr selten	Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere Ödeme (reversibel nach Absetzen). Morphin ist ein Histaminliberator und kann folglich Urtikaria, andere Hautausschläge und Pruritus auslösen.
	Nicht bekannt	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr selten	Muskelkrämpfe, Muskelstarre
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnretention, antidiuretische Wirkung, Ureterspasmus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Psychiatrische Erkrankungen

Morphin zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten.

Augenerkrankungen

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen kann Morphin gemeinsam mit einem Antiemetikum verabreicht werden. Obstipation kann mit einem Laxans behandelt werden.

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz einhergehen. Die wiederholte Anwendung von Oramorph 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 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.

Atemdepression und Hypotension mit Kreislaufstörungen und fortschreitendem Koma sind Zeichen einer Überdosierung und können bei richtiger Dosierung vermieden werden. Bei Kleinkindern können Krämpfe auftreten.

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdämpfung und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit. Respiratorische Insuffizienz kann zu Todesfällen führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome:

Symptome einer Morphinvergiftung bzw. -überdosierung sind Atemdepression, Aspirationspneumonie, Miosis (stecknadelkopfgroße Pupillen) und Hypotension. Bei starker Hypoxie dilatieren die Pupillen, die Atmung ist stark reduziert (bis auf 2 - 4 Atemzüge pro Minute), der Patient wird zyanotisch.

In schwereren Fällen kann es zu Kreislaufversagen und tiefem Koma kommen.

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 z. B. pulmonales Ödem kommen.

Behandlung:

Primär sind Freimachen/Freihalten der Atemwege sowie assistierte oder kontrollierte Beatmung angezeigt.

Bei massiver Überdosierung wird eine intravenöse Verabreichung von 0,4 - 0,8 mg Naloxon empfohlen. Die Verabreichung kann nach Bedarf im 2 bis 3 Minutenintervall wiederholt oder durch eine Infusion von 2 mg in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5% Dextroselösung (0,004 mg/ml) ersetzt werden. Die Infusionsrate richtet sich nach den zuvor verabreichten Dosen und soll auf die Reaktion des Patienten abgestimmt werden. Da die Wirkung von Naloxon nach relativ kurzer Zeit (2 - 3 Stunden) nachlässt, muss der Patient engmaschig überwacht werden, bis seine spontane Atmung verlässlich wieder hergestellt ist. Die Naloxon-Einzeldosis bei Kindern beträgt 0,01 mg/kg Körpergewicht.

Wenn durch eine Morphinüberdosis keine signifikanten klinischen respiratorischen oder zirkulatorischen Depressionen verursacht werden, sollte auf die Verabreichung von Naloxon verzichtet werden. Eine Naloxongabe an Personen mit bekannter oder vermuteter physischer Morphinabhängigkeit darf nur mit größter Vorsicht erfolgen. In solchen Fällen kann eine plötzliche oder komplette Antagonisierung der Opioidwirkung akute Entzugserscheinungen hervorrufen.

Allgemein unterstützende Maßnahmen (Sauerstoffgabe, Vasopressoren, i.v. Volumenersatz) richten sich nach dem Zustand des Patienten. Eine Magenentleerung sollte nur innerhalb der ersten 2 Stunden nach Morphinaufnahme und nur bei ansprechbaren Patienten vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA01

Morphin bindet an spezifische, im ZNS und an verschiedenen peripheren Organen lokalisierte Rezeptoren. Schmerzempfindung und Affektreaktion auf den Schmerz wird durch Interaktion mit den ZNS-Rezeptoren vermindert.

Zentrale Wirkungen

Morphin hat eine dosisabhängige schmerzstillende Wirkung. Es wirkt auf das psychomotorische Verhalten und führt dosisabhängig zu Sedierung oder Erregung.

Morphin wirkt antitussiv, sedativ, tranquilierend und antidiuretisch.

Auch in therapeutischen Dosen wirkt Morphin dämpfend auf das Atem- und Hustenzentrum.

Die Wirkung von Morphin auf das Brechzentrum (über Chemorezeptoren) und auf die Magenentleerung führt zu unterschiedlichen emetischen Effekten (in niedriger Dosierung und bei Patienten, die noch nie Morphin genommen haben, kann ein emetischer Effekt auftreten, bei hoher Dosierung und wiederholter Anwendung ist eine anti-emetische Wirkung möglich).

Morphin verursacht eine Miosis als Ausdruck eines zentralen Effekts, was aber auch ein Zeichen einer chronischen Intoxikation sein kann.

Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion des Gallengangsphinkter, erhöhter Tonus der Blasenmuskulatur und des Uretersphinkter, verlängerte Magenpassage durch Pylorusverengung, Flush, Urtikaria und Pruritus aufgrund von Histaminfreisetzung, bei Asthmatikern Bronchospasmus, Beeinflussung der Hypophyse-Hypothalamus Achse und in Folge dessen Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolaktin und antidiuretischem Hormon. Klinische Symptome aufgrund der Änderungen im Hormonhaushalt sind möglich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Verabreichung wird Morphinsulfat rasch aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Aufgrund des signifikanten "first-pass"-Metabolismus in der Leber beträgt die systemische Bioverfügbarkeit von Morphin ungefähr 25 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach Gabe von Morphinlösung nach ca. 1 Stunde erzielt.

Verteilung und Biotransformation:

Morphin verteilt sich in den Geweben, hohe Morphinkonzentrationen werden in den Nieren, der Lunge, Leber und Milz, geringere Konzentrationen im ZNS erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,0 - 4,7 l/kg.

Metabolisierung im Darmtrakt und der Leber führt zur Bildung von Morphinglukuroniden, wobei Morphin-6-Glukuronid wahrscheinlich pharmakologisch aktiv ist. Morphin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Eine Akkumulation im Säugling wird angenommen.

Elimination:

Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Nieren in Form von Konjugaten, mit einer dominanten Eliminationshalbwertszeit von 2 Stunden. Das entspricht einer Clearance von 21 - 27 ml/min/kg. Bei älteren Patienten mit veränderter Exkretionsleistung können höhere Morphin-Plasmaspiegel gemessen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können erhöhte Morphinglukuronidkonzentrationen im Plasma aufweisen. Eine Leberinsuffizienz kann den Metabolismus von Morphin verringern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität wurde an mehreren Spezies nach p.o., i.v., i.p., s.c. und intraventrikulärer Gabe geprüft. Als LD₅₀ wurden Werte von ca. 500 mg/kg ermittelt. Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe erbrachten keine Hinweise auf toxische Reaktionen mit klinischer Relevanz. Nach Beendigung der chronischen Anwendung traten Entzugssymptome auf, diese ließen sich in autonome, somatomotorische und verhaltensspezifische Reaktionen unterteilen.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Morphinsulfat im Tierversuch chromosomale Schäden an somatischen und Keimzellen induziert. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet. Für den Menschen kann ein genotoxisches Potential erwartet werden. Studien zur Karzinogenität von Morphin wurden nicht durchgeführt. Mehrere Untersuchungen zeigten jedoch, dass Morphin das Tumorwachstum verstärken kann.

Im Tierversuch zeigte Morphin ein teratogenes Potential und verursachte u.a. ZNS-Defekte in der Organogenese. Daten am Menschen lassen nicht auf Fehlbildungen oder Fetotoxizität durch Morphin schließen.

Die Relevanz von Daten, die auf eine morphinabhängige Suppression verschiedener Immunparameter hindeuten, ist noch nicht abschließend beurteilbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

p-Hydroxybenzoesäuremethylester (E 218)
p-Hydroxybenzoesäurepropylester (E 216)
Saccharose
Glucose-Sirup
Ethanol 96 % (entsprechend 10 Vol.% Alkohol)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Öffnen der Flasche ist Oramorph 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen drei Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit 100 ml Lösung zum Einnehmen, versehen mit einem kindergesicherten Originalitäts-Schraubverschluss aus Polyethylen sowie einem Adapter aus Polyethylen für die Messpipette. Eine 5 ml Messpipette aus Polypropylen/Polyethylen ist beige packt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Località Granatieri, Scandicci (Firenze)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20700

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig