

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Oramorph® 20 mg/ml Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat (Ph. Eur.)

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung enthält 20 mg Morphinsulfat, entsprechend 15 mg Morphin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Oramorph® 20 mg/ml Lösung muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepaßt werden.

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

Die Dosierung aus der 20 ml Flasche erfolgt durch Abzählen der Tropfen (1 Tropfen = 1.25 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 Oramorph[®] 20 mg/ml Lösung einzubeziehen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll Oramorph[®] 20 mg/ml Lösung 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.

<u>Besondere Hinweise zur Dosiseinstel-</u> lung

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

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

Alter (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 2–6 Jahre (12,5–20 kg)	0,125–0,25 ml, d. h. 2–4 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 2,5–5 mg Mor- phinsulfat	0,75–1,5 ml, d. h. 12–24 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 15–30 mg Mor- phinsulfat
Kinder 6-12 Jahre (20-40 kg)	0,25-0,5 ml, d. h. 4-8 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 5-10 mg Mor- phinsulfat	1,5-3,0 ml, d. h. 24-48 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 30-60 mg Mor- phinsulfat
Jugendliche 12-16 Jahre (40-50 kg)	0,5-1 ml. d. h. 8-16 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 10-20 mg Mor- phinsulfat	3-6 ml, d. h. 48-96 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 60-120 mg Morphinsulfat
Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene	0,5–3 ml, d. h. 8–48 Tropfen Oramorph® 20 mg/ml Lösung entsprechend 10–60 mg Mor- phinsulfat	bis 18 ml, d. h. 288 Tropfen Ora- morph® 20 mg/ml Lösung ent- sprechend bis zu 360 mg Mor- phinsulfat

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 und Dauer der Anwendung

Die Tropfen zum Einnehmen, Lösung werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Einnahme kann von den Mahlzeiten unabhängig erfolgen.

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

Oramorph® 20 mg/ml Lösung sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Oramorph® 20 mg/ml Lösung 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.

Da das Risiko des Auftretens von Entzugserscheinungen bei plötzlichem Behandlungsabbruch größer ist, sollte die Dosierung nach Absetzen der Behandlung schrittweise verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Oramorph® 20 mg/ml Lösung darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin oder einen der sonstigen Bestandteile von Oramorph[®] 20 mg/ml Lösung
- Ileus
- akutem Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen

- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss
- Cor pulmonale
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn 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
- Hypothyreose
- epileptischem Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Bei einer Opioidüberdosierung stellt eine Atemdepression die bedeutsamste Gefährdung dar. Die Anwendung von Morphin kann zur Entwicklung körperlicher Abhängigkeit führen. Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder Applikation eines Opiatantagonisten kann ein typisches Entzugsbild (Entzugssyndrom) auslösen.

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

Oramorph® 20 mg/ml Lösung 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.

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

Bei Kindern unter 2 Jahren darf Oramorph® 20 mg/ml Lösung nicht angewendet werden.

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).

Die Anwendung von Oramorph® 20 mg/ml Lösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas.

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 Muskelrelaxantien 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Schädigungspotential 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 sicher-

Bei Neugeborenen wurden Entzugserscheinungen nach längerer Morphinanwendung während der Schwangerschaft beschrieben.

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 Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig (≥1/10),

häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100), selten (≥1/1000 bis <1/1000), sehr selten (<1/10000).

Erkrankungen des Nervensystems

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

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel. Sehr selten: Tremor, unwillkürliches Muskelzucken, epileptische

Krampfanfälle.

Insbesondere in hoher Dosierung Hyperalgesie oder Allodynie, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Morphin ansprechen (ggf. Dosisreduktion oder Opioidrotation erforderlich!)

Psychiatrische Erkrankungen

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

Sehr häufig: Stimmungsveränderungen,

meist Euphorie aber auch

Dysphorie.

Häufig:

Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, aber auch Steigerung oder Erregungszustände), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen

Leistungsfähigkeit (z. B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen,

Verwirrtheit).

Sehr selten: Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwä-

che.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen,

Doppeltsehen und Augenzit-

tern.

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten.

Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung ein typischer Begleiteffekt.

Häufig: Erbrechen (besonders zu Be-

ginn der Behandlung), Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Geschmacksveränderungen.

Selten: Erhöhung der Pankreasenzy-

me bzw. Pankreatitis.
Sehr selten: Darmverschluss. Bauch-

schmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkoliken.

Selten:

Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer

Enzyme.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Störungen bei der Blasenent-

leerung. Nierenkoliken.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelstar-

re.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmen.

Sehr selten: Dyspnoe.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen, Überempfindlich-

keitsreaktionen wie Urtikaria,

Pruritus

Sehr selten: Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere

Ödeme (bilden sich nach Ab-

setzen zurück).

Es kann zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Klinisch bedeutsamer Abfall

als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfreauenz.

Es können Gesichtsrötungen, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten: Entzugserscheinungen.



Sehr selten: Asthenie, Unwohlsein, Schüt-

telfrost, Amenorrhoe.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten

ADH-Sekretion (SIADH; Leitsymptom: Hyponatriämie).

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

Therapie von Intoxikationen

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4 mg Naloxon i.v.) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1–3 mal in dreiminütigen Abständen wiederholt werden, bis die Atemfrequenz normalisiert ist und der Patient auf Schmerzreize reagiert.

Strenge Überwachung (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 EIGEN-SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide ATC-Code: N02A A01

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, antitussiv, sedierend, tranquillisierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, 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, Prolactin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer 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 Opioide, 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-Glukuronyltransferase 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 hydroxy-

liertes 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 vertragen 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 auch auf Keimzellen ausübt. 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 Potential von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat 1 mg/ml Gereinigtes Wasser, Citronensäure, Natriumedetat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Nach Öffnen der Flasche ist Oramorph® 20 mg/ml 90 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis mit 20 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung $\boxed{N\ 1}$

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

L. Molteni & C. dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67, Frazione Granatieri 50018 Scandicci (Florenz) Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

26694.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.01.1994/14.09.2004

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2008

Lokaler Ansprechpartner:

Archimedes Pharma Germany GmbH Janderstr. 2 68199 Mannheim Tel.: 0621-124 704-20

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71 10831 Berlin