

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphin Merck® Tropfen 0,5 %
Morphin Merck® Tropfen 2 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinhydrochlorid 3 H₂O.

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg/20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O entsprechend 3,795 mg/15,18 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Morphin Merck Tropfen 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 folgenden Tabelle angegeben auf der Grundlage einer Einzelgabe von 0,2 bis 0,3 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/kg Körpergewicht:

Siehe Tabellen oben

Die Einzeldosen können bei nachlassender Wirkung nach 4–6 Stunden wiederholt werden. Die maximalen Tagesdosen sollten das 4–6fache der Einzeldosen nicht überschreiten.

Das Behältnis der Morphin-Lösungen enthält einen Zentraltropfer. **1 ml Morphin Merck Tropfen enthält jeweils 16 Tropfen.**

Bei Morphin Merck Tropfen 0,5 % entspricht 1 Tropfen 0,31 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O. Ca. 3 Tropfen entsprechen 1 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O.

Bei Morphin Merck Tropfen 2 % entspricht 1 Tropfen 1,25 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O. 4 Tropfen entsprechen 5 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O.

Merck Morphin Tropfen 0,5 %

1 Tr. =	0,31 mg Morphinhydrochl.
2 Tr. =	0,62 mg Morphinhydrochl.
3 Tr. =	0,93 mg Morphinhydrochl.
4 Tr. =	1,25 mg Morphinhydrochl.
5 Tr. =	1,6 mg Morphinhydrochl.
6 Tr. =	1,9 mg Morphinhydrochl.
7 Tr. =	2,2 mg Morphinhydrochl.
8 Tr. =	2,5 mg Morphinhydrochl.
12 Tr. =	3,75 mg Morphinhydrochl.
14 Tr. =	4,37 mg Morphinhydrochl.
16 Tr. =	5,0 mg Morphinhydrochl.
18 Tr. =	5,62 mg Morphinhydrochl.
20 Tr. =	6,25 mg Morphinhydrochl.
24 Tr. =	7,5 mg Morphinhydrochl.
28 Tr. =	8,75 mg Morphinhydrochl.
32 Tr. =	10 mg Morphinhydrochl.

Für Lösung 5 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/1 ml:

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder bis 2 Jahre (bis 12,5 kg)	bis 0,5 ml entsprechend bis zu 2,5 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	bis 4,5 ml entsprechend bis zu 22,5 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O
Kinder 2–6 Jahre (12,5–20 kg)	0,5 ml – 1 ml entsprechend 2,5–5 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	3 ml – 6 ml entsprechend 15–30 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O
Kinder 6–12 Jahre (20–40 kg)	1 ml – 2 ml entsprechend 5–10 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	6 ml – 12 ml entsprechend 30–60 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O
Jugendliche 12–16 Jahre (40–50 kg)	2 ml – 4 ml entsprechend 10–20 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	12 ml – 24 ml entsprechend 60–120 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	2 ml – 12 ml entsprechend 10–60 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	bis 72 ml entsprechend bis zu 360 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O

Für Lösung 20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O/ml:

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Jugendliche 12–16 Jahre (40–50 kg)	0,5 ml – 1 ml entsprechend 10–20 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	3 ml – 6 ml entsprechend 60–120 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	0,5 ml – 3 ml entsprechend 10–60 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O	bis 18 ml entsprechend bis zu 360 mg Morphinhydrochlorid 3 H ₂ O

Merck Morphin Tropfen 2 %

1 Tr. =	1,25 mg Morphinhydrochl.
2 Tr. =	2,5 mg Morphinhydrochl.
3 Tr. =	3,75 mg Morphinhydrochl.
4 Tr. =	5 mg Morphinhydrochl.
5 Tr. =	6,25 mg Morphinhydrochl.
6 Tr. =	7,5 mg Morphinhydrochl.
7 Tr. =	8,75 mg Morphinhydrochl.
8 Tr. =	10 mg Morphinhydrochl.
12 Tr. =	15 mg Morphinhydrochl.
16 Tr. =	20 mg Morphinhydrochl.
20 Tr. =	25 mg Morphinhydrochl.
24 Tr. =	30 mg Morphinhydrochl.
28 Tr. =	35 mg Morphinhydrochl.
32 Tr. =	40 mg Morphinhydrochl.
40 Tr. =	50 mg Morphinhydrochl.
48 Tr. =	60 mg Morphinhydrochl.

Sind höhere Tagesdosen erforderlich, sind bei der Anwendung andere entsprechend geeignete Wirkstoffstärken alternativ oder in Kombination mit Morphin Merck Tropfen einzubeziehen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage sollen Morphin Merck Tropfen besonders vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten:

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

Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung:

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

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

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Bei Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art der Anwendung

Lösung zum Einnehmen:

Die Lösung wird mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Einnahme kann von den Mahlzeiten unabhängig erfolgen.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Morphin Merck Tropfen sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei

Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Morphin Merck Tropfen nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugsserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

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

Morphin Merck Tropfen sollten nicht länger als notwendig angewendet werden.

Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Morphin Merck Tropfen 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.

4.3 Gegenanzeigen

Morphin Merck Tropfen dürfen nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/

oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz verbunden sein. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform sowie über das schrittweise Absetzen von Morphin verringert werden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

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

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.

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

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

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen ATS und der Anwendung von Morphin bei SZK-Patienten, die während einer vasookklusiven Krise mit Morphin behandelt werden, ist eine engmaschige Überwachung auf ATS-Symptome angezeigt.

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 Kindern unter 1 Jahr dürfen Morphin Merck Tropfen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen 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 Morphin 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).

Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y12-Inhibitoren

Eine verminderte Wirksamkeit der P2Y12-Inhibitor-Therapie wurde innerhalb des ersten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

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).

Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolactin-Konzentrationen

Die Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolactin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Hyperalgesie

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

Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin sollte während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierungen von Morphin angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Morphin Merck Tropfen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

In Verbindung mit einer 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 verur-

sachen, wodurch der intrabiliäre Druck zunimmt und das Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Morphin Merck Tropfen 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 Morphin Merck Tropfen 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 Morphin Merck Tropfen und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan zum für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximaler Tagesgesamtdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, anderer Beruhigungsmittel, Muskelrelaxanzien, Antihypertensiva, Gabapentin oder Pregabalin und Alkohol, erhalten. Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen,

können auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin eingenommen werden.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit anticholinergischer 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 (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.

4.6 Fertilität, 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 sichergestellt ist.

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.

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.

Fertilität

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

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

Morphin kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist. Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des ImmunsystemsNicht bekannt:

anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine ErkrankungenSehr selten:

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

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:

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Häufig:

Kopfschmerzen, Schwindel.

Sehr selten:

Tremor, unwillkürliches Muskelzucken, epileptische Krampfanfälle.

Nicht bekannt:

Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

AugenerkrankungenSehr selten:

Verschwommenes Sehen, Doppelsehen und Augenzittern.

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

HerzerkrankungenGelegentlich:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und MediastinumsSelten:

Bronchospasmen.

Sehr selten:

Dyspnoe.

Nicht bekannt:

Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten.

Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung ein typischer Begleiteffekt.

Häufig:

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

Selten:

Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis.

Sehr selten:

Darmverschluss, Bauchschmerzen.

Nicht bekannt:

Mundtrockenheit

Leber- und GallenerkrankungenSelten:

Gallenkoliken.

Sehr selten:

Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

Nicht bekannt:

Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des UnterhautgewebesHäufig:

Hyperhidrose, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, Pruritus.

Sehr selten:

Gesichtsrotungen

Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück).

Nicht bekannt:

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und KnochenkrankungenSehr selten:

Muskelkrämpfe, Muskelstarre.

Erkrankungen der Nieren und HarnwegeHäufig:

Störungen bei der Blasenentleerung.

Selten:

Nierenkoliken.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten:

Entzugsserscheinungen (Abstinenzsyndrom)¹

Sehr selten:

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

¹Arzneimittelabhängigkeit und Entzugsserscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Morphin Merck Tropfen 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, Rest-

less 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.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome der Intoxikation**

Da die Empfindlichkeit auf Morphin individuell stark schwankt, können Intoxikationserscheinungen beim Erwachsenen ab Einzeldosen auftreten, die einer subkutanen und intravenösen Gabe von ca. 30 mg entsprechen. Bei Karzinompatienten werden diese Werte oft überschritten, ohne gravierende Nebenwirkungen hervorzurufen.

Die Opiatvergiftung äußert sich durch die Trias: Miosis, Atemdepression und Koma. Die Pupillen sind zunächst stecknadelkopfgroß. Bei starker Hypoxie dilatieren sie jedoch. Die Atmung ist stark reduziert (bis auf 2–4 Atemzüge pro Minute). Der Patient wird zyanotisch.

Überdosierung mit Morphin führt zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert, gelegentlich können, insbesondere bei Kindern, generalisierte Krämpfe auftreten. Es kann zu Aspirationspneumonie kommen. Der Tod tritt meist durch Ateminsuffizienz oder durch Komplikationen wie z. B. pulmonales Ödem ein.

Therapie von Intoxikationen

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

Strenge Überwachung (mind. 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opiatantagonisten kürzer ist als die des Morphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Die Dosis des Opiatantagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg pro kg Körpergewicht.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode
ATC-Code: N02AA01

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

Zentrale Wirkungen:

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteeffekt) 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 Opiode, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

Verteilung

Morphin wird zu ca. 20–35% an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden.

Das Verteilungsvolumen von Morphin wird mit 1,0–4,7 l/kg nach i.v. Einmalgabe von 4–10 mg angegeben. Hohe Gewebekonzentrationen findet man in der Leber, Niere, im Gastrointestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirnschranke.

Biotransformation

Morphin wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Darmepithel metabolisiert. Der wesentliche Schritt ist die Glucuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe mittels der hepatischen UDP-Glucuronyltransferase und N-Demethylierung.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Außerdem entstehen unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxidative Stoffwechselprodukte wie Normorphin, Morphin-N-oxid und ein in 2-Stellung hydroxiliertes Morphin. Die Halbwertszeit der Glucuronide ist erheblich länger als die des freien Morphins. Das Morphin-6-glucuronid ist biologisch wirksam. Es ist möglich, dass eine verlängerte Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf diesen Metaboliten zurückzuführen ist.

Elimination

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 dem 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 tumor erzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat (Ph. Eur.), Natriumedetat (Ph. Eur.), Saccharin-Natrium 2 H₂O (Ph. Eur.), Natriumcyclamat, Apfelsinenaroma natürlich konzentriert, Salzsäure, Hyetellose, Wasser für Injektionszwecke, Kohlenstoffdioxid q. s.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch sind Morphin Merck Tropfen 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht zutreffend.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Morphin Merck Tropfen 0,5%:

50 ml Glasflasche mit Zentraltropfer (kindergesicherter Verschluss)
100 ml Glasflasche mit Zentraltropfer (kindergesicherter Verschluss)

Morphin Merck Tropfen 2,0%:

50 ml Glasflasche mit Zentraltropfer (kindergesicherter Verschluss)
100 ml Glasflasche mit Zentraltropfer (kindergesicherter Verschluss)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Healthcare Germany GmbH
Waldstraße 3
64331 Weiterstadt
Deutschland

E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com

Kostenfreie Service-Nummer:

Telefon: 0800 42 88 373

Telefax: (0 61 51) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Morphin Merck Tropfen 0,5% 31264.00.00

Morphin Merck Tropfen 2,0% 31264.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juli 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04. Januar 2002

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt