

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Morphin AL 200 mg Retardtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Retardtablette enthält 200 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.), entsprechend 150 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Retardtablette

Morphin AL 200 mg sind runde, weiße Retardtabletten, ungefähr 9 mm im Durchmesser, mit der Prägung „200“ auf einer Tablettenseite.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Starke und stärkste Schmerzen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Initial wird die Behandlung mit einem nicht retardierten Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die entsprechende Tagesdosis Morphin AL 200 mg umgestellt. Weiter bestehende Schmerzen (Durchbruchschmerzen) sind mit einer unretardierten Darreichungsform von Morphin (Tablette oder Lösung) zu behandeln.

Retardiertes Morphin wird in der Regel in einem 12-Stunden-Intervall eingenommen. Dabei hängt die Dosierung von der Schwere der Schmerzen sowie vom Alter des Patienten und dessen bisherigem Analgetikabedarf ab.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

1 Retardtablette Morphin AL 200 mg 2-mal täglich (entsprechend 300 mg Morphin/Tag).

Morphin AL 200 mg ist insbesondere zur Beherrschung von Tumorschmerzen für diejenigen Patienten gedacht, die Morphin tolerieren und eine Tagesdosis von mehr als 200 mg Morphin benötigen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll Morphin AL 200 mg 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.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren ist Morphin AL 200 mg im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von Morphin AL 200 mg bei Kindern unter 12 Jahren

keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

**Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung**

Zur ersten Dosiseinstellung sollten schnell freisetzen Morphinzubereitungen genutzt werden. Für eine Neueinstellung der Dosis kommen ggf. Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Anwendung, eventuell auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Retardtabletten.

Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf Morphin Retardtabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden, d.h. der Tagesbedarf darf nicht überschätzt werden.

Patienten mit schweren Schmerzen sollten im Regelfall mit 10–30 mg Morphinsulfat alle 12 Stunden beginnen, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht (<70 kg KG) eine niedrige Initialdosis benötigen.

Bei sich verstärkender Schmerzsymptomatik ist eine höhere Morphindosis erforderlich. Individuell optimal eingestellt ist die Dosierung dann, wenn ohne Nebenwirkungen, bzw. wenn diese zu vertreten sind, für die Dauer von 12 Stunden Schmerzlinderung erzielt wird.

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

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

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

**Art der Anwendung**

Die Retardtabletten sind unzerkaut, unzerkleinert und ungeteilt mit ausreichend Flüssigkeit – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen, wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt.

**Dauer der Anwendung**

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

Morphin AL 200 mg sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Morphin AL 200 mg 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.

Absetzen der Therapie

Bei abruptem Absetzen der Gabe von Opioiden kann sich ein Abstinenzsyndrom

einstellen. Daher sollte die Dosis vor dem Absetzen schrittweise reduziert werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ileus,
- akutes Abdomen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine 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 (schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schweres Bronchialasthma),
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalt),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen,
- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- Hypothyreose,
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Um die verlängerte Wirkstofffreisetzung der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

Die leere Tablettenmatrix wird u.U. sichtbar mit den Faeces ausgeschieden.

Morphin AL 200 mg ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Morphin AL 200 mg kann wegen der Bestandteile (insbesondere von Talkum) zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen (z.B. Lungengranulomen) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

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.

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittel-sucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Morphin AL 200 mg entwickeln. Morphin hat ein Missbrauchspotenzial, das mit dem anderer starker Opioid-agonisten vergleichbar ist, und sollte bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Morphin AL 200 mg können vermehrt Nebenwirkungen von Morphin AL 200 mg auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Morphin AL 200 mg wird präoperativ und innerhalb 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nicht empfohlen.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intra-abdominelle Komplikationen wie z.B. eine Darmperforation maskiert werden.

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.

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.

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.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin AL 200 mg und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 AL 200 mg 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).

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

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.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Morphin AL 200 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opiode 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.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Morphin AL 200 mg verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Durch 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos zu erlauben. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde ein Schädigungspotenzial für die Nachkommen während der gesamten Trächtigkeitdauer festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das ungeborene Kind eindeutig übersteigt.

Aufgrund der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es zeugungsfähigen Männern und gebärfähigen Frauen nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Empfängnisverhütung sichergestellt ist.

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

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 Wehendauer verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und, falls erforderlich, mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

*Stillzeit*

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im Plasma der Mutter. 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 Zusammenhang 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, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Erkrankungen des Immunsystems**

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen.  
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen.

**Endokrine Erkrankungen**

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

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust.

**Psychiatrische Erkrankungen**

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

Sehr häufig: Stimmungsänderungen, meist Euphorie, aber auch Dysphorie.

Häufig: Veränderungen der Aktiviertheit (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Halluzinationen), Verwirrheitszustände.

Sehr selten: Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte Libido.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen.

Sehr selten: Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen.

Nicht bekannt: Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien, Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4), Hyperhidrose.

**Augenerkrankungen**

Sehr häufig: Miosis.

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus.

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Nicht bekannt: Vertigo.

**Herzerkrankungen**

Gelegentlich: Tachykardie, Bradykardie.

Nicht bekannt: Palpitationen, Herzversagen.

**Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg.

Nicht bekannt: Hitzegefühl.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Selten: Bronchospasmen.

Sehr selten: Dyspnoe.

Nicht bekannt: Husten vermindert, Atemdepression (dosisabhängig), nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme nach rascher Dosissteigerung.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

Sehr häufig: Obstipation (bei Dauerbehandlung).

Häufig: Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Dyspepsie.

Selten: Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis.

Sehr selten: Darmverschluss, Abdominalschmerz, Zahnerkrankungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Behandlung nicht hergestellt werden kann.

Nicht bekannt: Übelkeit, Mundtrockenheit (beides dosisabhängig).

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten: Gallenkoliken.

Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Schwitzen, Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Andere Hautausschläge (z.B. Exantheme).

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Sehr selten: Muskelspasmen, Muskelrigidität.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: Harnretention.

Selten: Nierenkoliken.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Sehr selten: Erektionsstörungen, Amenorrhoe.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Unwohlsein, Asthenie, Ermüdung.

Selten: Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom.

Sehr selten: Schüttelfrost, periphere Ödeme.

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom).

**Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)**

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

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](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 Opioidvergiftung 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.

Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen.

Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

Überdosierung mit Morphin führt weiterhin 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 bis hin zum Nierenversagen 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 Opioidantagonisten (z.B. 0,4–2 mg Naloxon i.v.) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Ein-

zeldosis 1- bis 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 Opioidantagonisten kürzer ist als die des Morphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

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

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

Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer unmittelbaren Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid  
ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Phenanthren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opiatagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren.

#### Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteeffekt) und geringgradig Blutdruck und Herzfrequenz senkend.

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).

#### Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkteren im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus, Beeinflussung der hypophysär-hypothalamischen Achse und damit Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolaktin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

*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 Dün-

ndarm und geringfügig auch aus dem Magen, resorbiert. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit (20%–40%) ist auf einen ausgeprägten *First-pass*-Effekt zurückzuführen.

$C_{max}$  wird nach oraler Einnahme von einer 60 mg Retardtablette (bei Probanden) nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,1$  h erreicht. Morphin wird zu ca. 20–35% an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden.

#### Verteilung

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-Glukuronyltransferase und N-Demethylierung.

Hauptmetaboliten 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 hydroxyliertes 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 den Faeces ausgeschieden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Anwendung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschriebenen Gefahren hinausgehen. Wirkungen in präklinischen Studien wurden bezüglich Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität beobachtet.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Zur Mutagenität liegen klar positive Befunde vor, die anzeigen, dass Morphin eine klastogene Wirkung hat und über eine solche Wirkung auch einen Einfluss auf Keimzellen

ausübt. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz zu betrachten und eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Morphin liegen nicht vor.

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten ein Potenzial zur Schädigung der Nachkommen während der gesamten Trächtigkeitsdauer (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Hodenatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Darüber hinaus hatte Morphin bei verschiedenen Tierarten eine Wirkung auf das männliche Sexualverhalten und die Fertilität. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine Angaben erforderlich

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte, kreuzperforierte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu-Blisterpackung mit 20 Retardtabletten.

Kindergesicherte, kreuzperforierte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu-Blisterpackung mit 50 Retardtabletten.

Kindergesicherte, kreuzperforierte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu-Blisterpackung mit 100 Retardtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummer

79022.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
12. April 2017

**10. Stand der Information**

September 2018

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig. Betäubungsmittel.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin