

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphin Aristo akut 10 mg Tabletten  
 Morphin Aristo akut 20 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### *Morphin Aristo akut 10 mg*

Jede Tablette enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O, entsprechend 7,6 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 65,30 mg Lactose-Monohydrat.

#### *Morphin Aristo akut 20 mg*

Jede Tablette enthält 20 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O, entsprechend 15,2 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 130,60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

#### *Morphin Aristo akut 10 mg*

Weiß, runde und flache Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, Durchmesser 6,5 mm, mit der Prägung „10“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Morphin Aristo akut 20 mg*

Weiß, runde und flache Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite, Durchmesser 8,5 mm, mit der Prägung „20“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die auf Opioide ansprechen, z. B. Tumorschmerzen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Morphin Aristo akut sollte angesichts der hohen interindividuellen Variabilität hinsichtlich Pharmakokinetik, Schmerzintensität, Schmerzentstehung, möglicher Toleranz und Alter individuell eingestellt werden.

Für die Einleitung der Behandlung wird eine Dosis von 5–10 mg Morphin 4–6 Mal täglich empfohlen.

Sollte diese Dosis keine ausreichende Schmerzlinderung bewirken, kann eine Dosiserhöhung auf 10–30 mg 4–6 Mal täglich und in außergewöhnlichen Fällen auch darüber hinaus erforderlich sein. Das Dosierungsintervall sollte bei 4–6 Stunden liegen. Morphin Aristo akut kann auch in Wasser aufgelöst werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und ältere Patienten:*

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte die Morphin-Behandlung mit Vorsicht

und mit einer reduzierten Anfangsdosis erfolgen, siehe Abschnitt 5.2.

#### *Behandlungskontrolle*

Obstipation und Übelkeit sollten durch eine gleichzeitige Gabe von Laxantien bzw. Antiemetika vermieden werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sekretstau in den Atemwegen, Atemdepression, akute Lebererkrankungen, alkohol- oder hypnotikabedingte Unruhezustände.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Wirkstoff hat Suchtpotential, daher sollte die Verordnungs dieses Arzneimittels mit großer Vorsicht erfolgen.

Eine Verringerung der Dosis kann im Fall von Bronchialasthma, Obstruktion der oberen Atemwege, Kopfverletzungen, Peritonealdialyse, Hypotonie bei Hypovolämie, Hypothyreose, eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, entzündlichen Darmerkrankungen, Pankreatitis, Spasmen des Gallen- oder Harntrakts und bei der Behandlung von älteren Patienten erforderlich sein.

Morphin sollte nicht bei idiopathischen oder psychopathologischen Schmerzzuständen angewendet werden. Zur Behandlung mit MAO-Hemmern siehe Abschnitt 4.5.

Bei der Behandlung älterer Patienten ist das Risiko einer Atemdepression erhöht.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Kombinationen, die vermieden werden sollten*

##### *Alkohol, auch in geringen Mengen*

Alkohol kann bereits in geringen Mengen die schwache atemdepressive Wirkung von Morphin drastisch verstärken. Diese Kombination sollte daher vermieden werden.

##### *Barbiturate*

Barbiturate verstärken die atemdepressive Wirkung von Opiaten und Opioiden. Diese Kombination sollte daher vermieden werden.

##### *Antazida*

Eine gleichzeitige Gabe kann zu einer schnelleren Freisetzung von Morphin führen. Die Wirkstoffe sollten daher in einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Stunden angewendet werden.

##### *MAO-Hemmer*

MAO-Hemmer können die Wirkung von Morphin (Atemdepression und Hypotonie) verstärken. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Pethidin und MAO-Hemmern wurde ein Serotoninsyndrom beschrieben, das im Fall einer Kombination von Morphin und MAO-Hemmern nicht auszuschließen ist.

*Kombinationen, die eine Dosisanpassung erfordern*

##### *Rifampicin*

Rifampicin reduziert die Plasmakonzentration von oral angewendetem Morphin so stark, dass höhere Dosen als üblich erforderlich sein können, um eine analgetische Wirkung zu erzielen.

##### *Gabapentin*

Bei der Wahl der Behandlung sollte das Risiko für das Auftreten von ZNS-Symptomen bedacht werden. Wenn die beiden Arzneimittel gemeinsam angewendet werden, sollte eine Reduktion der Gabapentin-Dosis erwogen werden. Daher sollten Patienten engmaschig auf Zeichen einer ZNS-Dämpfung wie Somnolenz überwacht werden. Die Gabapentin- oder Morphin-Dosis sollte entsprechend reduziert werden.

##### *Amitriptylin, Clomipramin und Nortriptylin*

Amitriptylin, Clomipramin und Nortriptylin verstärken die analgetische Wirkung von Morphin. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

##### *Kombinierte Morphinagonisten/-antagonisten*

Kombinierte Morphinagonisten/-antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) vermindern die analgetische Wirkung durch kompetitive Rezeptorblockade und erhöhen dabei das Risiko von Entzugssymptomen.

##### *Kombinationen, deren klinische Wirkung unklar ist*

##### *Baclofen*

Die Kombination von Morphin und intrathekal angewendetem Baclofen führte bei einem Patienten zu Hypotonie. Bei dieser Kombination kann das Risiko einer Apnoe oder anderer ZNS-Symptome nicht ausgeschlossen werden.

##### *Benzodiazepine*

Eine kombinierte Anwendung kann zu einer verstärkten Sedierung des Patienten führen. Benzodiazepine können die atemdepressive Wirkung von Opiaten verstärken. Dies sollte berücksichtigt werden.

##### *Hydroxyzin*

Eine gleichzeitige Anwendung von Hydroxyzin und Morphin kann zu einem additiven Effekt führen und so die ZNS-Dämpfung und Somnolenz verstärken. Eine Umstellung auf ein nicht-sedierendes Antihistaminikum sollte in Betracht gezogen werden.

##### *Methylphenidat*

Methylphenidat kann die analgetische Wirkung von Morphin verstärken. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung sollte eine Reduktion der Morphin-Dosis erwogen werden.

##### *Nimodipin*

Nimodipin kann die analgetische Wirkung von Morphin verstärken. Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung sollte eine Reduktion der Morphin-Dosis erwogen werden.

##### *Ritonavir*

Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann der Morphin-Spiegel bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, entweder als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Booster für andere Proteaseinhibitoren, vermindert sein.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

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

Aufgrund der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte das Arzneimittel bei zeugungsfähigen Männern und Frauen im gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn eine wirksame Empfängnisverhütung sichergestellt ist.

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

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 bei gestillten Säuglingen klinisch relevante Konzentrationen erreicht werden können, wird vom Stillen abgeraten.

Fertilität

Morphin hatte nachteilige Wirkungen auf die Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

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

Morphin Aristo akut hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit Morphin Aristo akut beeinträchtigt sein. Dies ist in Situationen, in denen eine erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich ist, zum Beispiel beim Führen eines Fahrzeugs, zu berücksichtigen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Obstipation und Übelkeit sowie Sedierung. Obstipation tritt bei nahezu allen Patienten auf, Übelkeit bei etwa 30 % der ambulanten Patienten. Alle Nebenwirkungen sind in nachfolgender Tabelle nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt.

Die Sedierung klingt gewöhnlich innerhalb weniger Behandlungstage ab. Übelkeit und Erbrechen klingen unter Langzeitanwendung normalerweise ab. Bei prädisponierten Patienten können Spasmen des Gallen- und Harntrakts auftreten. Bei der Atemdepression handelt es sich um eine dosisabhängige Wirkung, die nur selten ein klinisches Problem darstellt. Gewöhnung und Toleranzentwicklung verursachen bei der Behandlung von starken Tumorschmerzen gewöhnlich keine Probleme.

**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 einer Überdosierung:*

Typische Symptome: Bewusstseinsbeeinträchtigung, schwere Atemdepression, maximal miotische Pupillen, Hypotonie, Blässe, feuchte Haut. Nach hohen Dosen: Zyanose, Areflexie, Apnoe, Koma, Kreislaufschock,

Organsystem	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	Erhöhte ADH-Sekretion			
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Dysphorie		Euphorie, Schlafstörungen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sedierung	Atemdepression, Drehschwindel, Orientierungsstörung		Konvulsionen
<b>Augenerkrankungen</b>	Miosis			
<b>Herzerkrankungen</b>			Palpitationen, Tachykardie, Synkope	
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Orthostatische Hypotonie, Hypertonie, Hypotonie, peripheres Ödem	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Bronchokonstriktion		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen			Mundtrockenheit
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Spasmen des Gallentrakts		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Pruritus		Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				Myoklonie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Harnretention	Spasmen des Harntrakts		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schwindel		

Lungenödem. Azidose, Konvulsionen (primär bei Kindern), eventuell Hypokaliämie und Hypokalzämie. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation. Bei schwerer Intoxikation: Risiko von Myokardschädigung, Rhabdomyolyse und Nierenversagen.

#### **Behandlung einer Überdosierung:**

Falls nötig Magenspülung, Aktivkohle, Laxantien.

Einer durch Morphinintoxikation bedingten Atemdepression lässt sich durch langsame intravenöse Verabreichung von Naloxon in einer initialen Dosis von 0,4 mg bei Erwachsenen (0,01 mg/kg bei Kindern) entgegenwirken; bei Bedarf kann die Dosis allmählich gesteigert werden. Eine kontinuierliche Infusion von Naloxon kann gelegentlich eine praktische Alternative darstellen. Beatmung wenn angezeigt (mit PEEP bei Lungenödem). Naloxon kann im Fall einer schwerwiegenden Intoxikation eine Beatmung nicht ersetzen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe (Elektrolytlösung, Glucose), Kontrolle der Blutgase, Korrektur der Azidose. Symptomatische Behandlung.

#### **Toxizität:**

Die toxische Dosis für Erwachsene (ohne Toleranzentwicklung) wird üblicherweise mit 40–60 mg oral angegeben.

Scopolamin, Hypnotika und Alkohol verstärken die toxischen Wirkungen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide  
 ATC-Code: N02AA01

#### Wirkmechanismus

Morphin ist ein Opioidanalgetikum mit starker analgetischer Wirkung. Die analgetische Wirkung ist zum Teil auf eine Veränderung der Schmerz Wahrnehmung und zum Teil auf eine Anhebung der Schmerzschwelle zurückzuführen. Morphin entfaltet seine analgetische Wirkung wahrscheinlich auf verschiedenen Ebenen innerhalb des ZNS.

Bei älteren Patienten ist die schmerzlindernde Wirkung von Morphin verstärkt. Die ZNS-Wirkungen von Morphin umfassen darüber hinaus Atemdepression, psychiatrische Symptome, Übelkeit und Erbrechen, Miosis und Sekretion des antidiuretischen Hormons.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Morphin wird durch Konjugation zu den 2 Hauptmetaboliten Morphin-6-Glucuronid (M6G) und Morphin-3-Glucuronid (M3G) verstoffwechselt. In geringen Mengen kann auch Morphin-3,6-Diglucuronid gebildet werden. M3G besitzt eine geringe Affinität zu Opioidrezeptoren und damit keine dokumentierte analgetische Wirkung, könnte aber zur exzitatorischen Wirkung beitragen. M6G ist bei systemischer Anwendung doppelt so stark wie Morphin, und die pharmakologischen Wirkungen von M6G sind von den Morphinwirkungen nicht zu unterscheiden. Bei chronischer Anwendung ist dieser Metabolit für einen beträchtlichen Teil der analgetischen Wirkung von Morphin verantwortlich.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die atemdepressive Wirkung von Morphin wird auf die Hemmung der stimulierenden Wirkung von Kohlendioxid im Atemzentrum der Medulla oblongata zurückgeführt. Dieser Effekt kann bei Patienten mit reduzierter Leistungsfähigkeit der Lunge aufgrund pulmonaler Erkrankungen oder durch die Wirkungen anderer Arzneimittel zu respiratorischer Insuffizienz führen. Bei der Behandlung von älteren Patienten ist das Risiko einer Atemdepression höher.

Nach einer Enzephalitis können die Wirkungen von Morphin verstärkt sein. Eine Morphinintoxikation erfordert eine unterstützende respiratorische Behandlung und Gabe eines Antidots.

Übelkeit und Erbrechen können infolge der Stimulation von Dopaminrezeptoren in der „Triggerzone“ der Medulla oblongata auftreten. Die verstärkte Sekretion des antidiuretischen Hormons trägt zur Verringerung des Harnvolumens während der Morphin-Behandlung bei. Morphin erhöht den Tonus der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Dies führt infolge einer verlangsamen Nahrungspassage durch den Gastrointestinaltrakt zur Obstipation. Darüber hinaus kommt es zu einem Druckanstieg im Gallen- und Harntrakt, weshalb Morphin für Patienten mit Spasmen des Gallen- oder Harntrakts weniger gut geeignet ist.

Morphin besitzt suchterzeugende Eigenschaften, zudem kann es zur Toleranzentwicklung gegenüber den Morphinwirkungen kommen. Dies verursacht bei der Behandlung von starken Tumorschmerzen gewöhnlich jedoch keine Probleme.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Kinetik von Morphin ist nicht dosisabhängig.

#### Resorption

Die maximale analgetische Wirkung wird innerhalb von 1–2 Stunden erreicht.

Morphin wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, durchläuft jedoch eine ausgeprägte und variable First-Pass-Metabolisierung. Die Bioverfügbarkeit aus oralen Morphin-Präparaten liegt bei etwa 30 %, schwankt aber gewöhnlich innerhalb eines Bereichs von 10 bis 50 %. Bei Patienten mit Leberkrebs kann die Bioverfügbarkeit erhöht sein.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 3 l/kg mit einer Plasmaproteinbindung von rund 35 %. Die Clearance beläuft sich auf etwa 24 ml/min/kg.

#### Biotransformation

Morphin wird über die Leber zu den beiden Hauptmetaboliten Morphin-3-Glucuronid (keine analgetische Wirkung, könnte aber zu exzitatorischen Effekten beitragen) und Morphin-6-Glucuronid (M6G) (stärker als Morphin selbst) verstoffwechselt. In geringen Mengen kann auch Morphin-3,6-Diglucuronid gebildet werden. Morphin und seine Metaboliten unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.

#### Elimination

Die Elimination von Morphin erfolgt primär über Glucuronidierung, und <0,1 % des

Morphins wird unverändert über den Urin ausgeschieden. M6G wird über den Urin ausgeschieden, weshalb es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Akkumulation von M6G kommt. Eine bestehende Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion wirkt sich auf die Elimination des Wirkstoffs aus.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wirkungen in präklinischen Studien wurden bezüglich Genotoxizität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität beobachtet.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 anzusehen und eine derartige Wirkung kann auch beim Menschen angenommen werden.

Langzeituntersuchungen an Tieren auf ein tumorerzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

#### Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien zeigten ein Potential zur Schädigung der Nachkommen während der gesamten Trächtigkeitsdauer (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Hodenatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Darüber hinaus hatte Morphin bei verschiedenen Tierespezies eine Wirkung auf das männliche Sexualverhalten und die Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
 Maisstärke  
 Gelatine  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterverpackung (PVC//Al): 20, 25, 50 und 100 Tabletten.  
 Flasche (HDPE) mit Polypropylen Verschluss: 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

96019.00.00  
96020.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06.01.2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin