

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten****Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten****Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten****Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 10 mg Morphin-sulfat entsprechend 7,5 mg Morphin.
Sonstiger Bestandteil: Lactose

Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 30 mg Morphin-sulfat entsprechend 22,5 mg Morphin.
Sonstiger Bestandteil: Lactose

Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Morphin-sulfat entsprechend 45 mg Morphin.
Sonstiger Bestandteil: Lactose

Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 100 mg Morphin-sulfat entsprechend 75 mg Morphin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Starke und stärkste Schmerzen

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

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-ratiopharm® Retardtabletten** 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:**Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 10 mg** 2-mal täglich (entsprechend 15 mg Morphin/Tag).

Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten

1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 30 mg** 2-mal täglich (entsprechend 45 mg Morphin/Tag).

Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten

1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 60 mg** 2-mal täglich (entsprechend 90 mg Morphin/Tag).

Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten

1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 100 mg** 2-mal täglich (entsprechend 150 mg Morphin/Tag).

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder

Zur Anwendung von **Morphin-ratiopharm® 10/30/60/100 mg Retardtabletten** bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor. Für Kinder unter 12 Jahren ist **Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten** im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

Besondere Hinweise zur Dosis-einstellung:

Zur ersten Dosiseinstellung sollten schnell freisetzenende 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 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

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-ratiopharm® Retardtabletten

sollten auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** erforderlich erscheint, sollte in kurzen Abständen regelmäßig eine sorgfältige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit eine medizinische 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 beim Absetzen der Behandlung schrittweise verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Morphin-ratiopharm® Retardtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Morphin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Ileus
- akutem Abdomen.

Morphin-ratiopharm® 30 mg und 60 mg Retardtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegen Ponceau 4R.

Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten darf nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegen Gelborange S.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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.

Um die Retardierung der Tabletten 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).

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Die Anwendung von Morphin kann zur Entwicklung körperlicher Abhängigkeit führen. Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder die 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.

Morphin-ratiopharm® Retardtabletten wird präoperativ und innerhalb 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression.

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

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** können vermehrt Nebenwirkungen von **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Morphin-ratiopharm® 10/30/60 mg Retardtabletten

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Morphin-ratiopharm® 10/30/60 mg Retardtabletten** nicht einnehmen.

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 anderer 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.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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 erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten, da der Morphin-Abbau gehemmt wird.

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 lebensbedrohliche 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

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 Schädigungspotenzial für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe 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.

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

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 Opioid-Antagonisten behandelt werden.

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 die Aufmerksamkeit und das 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 Präparatwechsel 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

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 – < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1000 – < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 – < 1/1000
<i>sehr selten</i>	≤ 1/10.000 oder unbekannt

Nervensystem

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!).

Psychische Störungen

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, Wahrnehmungs-

störungen/Halluzinationen, Verwirrtheit).
Sehr selten: Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwäche.

Augen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Augenzittern.
Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Gastrointestinaltrakt

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkoliken
Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

Nieren und Harnwege

Häufig: Störungen bei der Blasenentleerung.
Selten: Nierenkoliken

Bewegungsapparat

Sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelstarre

Atemwege

Selten: Bronchospasmen
Sehr selten: Dyspnoe
Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme beobachtet worden.

Haut, allergische Reaktionen

Häufig: Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, Pruritus
Sehr selten: Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück).
Es kann zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Herz-Kreislauf-System

Gelegentlich: Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz.
Es können Gesichtsrötungen, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen auftreten.

Allgemeine Erkrankungen

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.
Gelborange S und Ponceau 4R können allergische Reaktionen hervorrufen.
Selten: Entzugserscheinungen
Sehr selten: Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, Amenorrhoe. Zahnveränderungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Therapie nicht hergestellt werden konnte.

Endokrine Störungen

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

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 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. 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 Wärmeverlust 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, 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 hypothysär-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 intrathekalen Gabe sind lokal begrenzte analgetische Wirkungen bereits nach wenigen Minuten nachweisbar. Die Wirkdauer beträgt bei epiduraler Anwendung ca. 12 Stunden und geht bei intrathekalen 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

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. 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.

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 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.

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 tumorerzeugendes Potenzial von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotenzial 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

Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid, Eisenoxidhydrat, Eisen(III)-oxid.

Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Ponceau 4R, Indigocarmin, Titandioxid.

Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Gelborange S, Ponceau 4R, Titandioxid.

Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Eisen(II,III)-oxide, Titan-dioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht geschützt, nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Retardtabletten
Packung mit 50 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

40112.00.00

Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten

40112.01.00

Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten

40112.02.00

Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten

40112.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

21.10.1998/05.04.2006

Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten

21.10.1998/05.04.2006

Morphin-ratiopharm® 60 mg Retardtabletten

29.10.1998/05.04.2006

Morphin-ratiopharm® 100 mg Retardtabletten

29.10.1998/05.04.2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel
Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH

zur Bioverfügbarkeit von Morphin-ratiopharm® 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg Retardtabletten

Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

Für **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** wurden in den Jahren 1992/93 zwei Bioverfügbarkeitsstudien an 24 Probanden – jeweils Einmalgabe von 3 × 10 mg – einmal ohne Nahrungszufuhr (Nüchtern-gabe) sowie in Abhängigkeit von einer Nahrungsaufnahme (Food-effect) im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

Ohne Nahrungszufuhr (Nüchtern-gabe):

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Morphin nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat (ohne Nahrungszufuhr):

	Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	10,19 ± 3,28	12,05 ± 4,26
t _{max} [h]	1,90 ± 0,59	1,77 ± 0,68
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	58,37 ± 14,43	60,33 ± 19,20

Pharmakokinetische Parameter von Morphin-3-glucuronid nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat (ohne Nahrungszufuhr):

	Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	408,21 ± 77,89	459,92 ± 67,68
t _{max} [h]	2,52 ± 0,40	2,33 ± 0,56
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	3286,16 ± 476,24	3450,60 ± 515,37

Pharmakokinetische Parameter von Morphin-6-glucuronid nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat (ohne Nahrungszufuhr):

	Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	75,57 ± 18,02	82,18 ± 14,59
t _{max} [h]	2,58 ± 0,38	2,42 ± 0,50
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	523,61 ± 104,36	540,80 ± 108,34

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

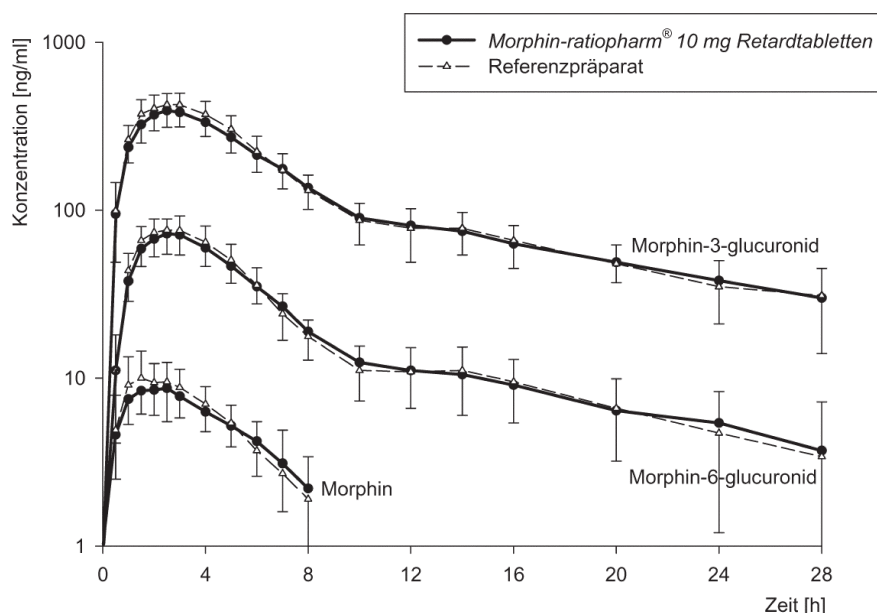


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen von Morphin, Morphin-3-glucuronid und Morphin-6-glucuronid nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat (ohne Nahrungszufuhr).

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit (ohne Nahrungszufuhr) von **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt:

- Morphin: 96,75 %
 - Morphin-3-glucuronid: 95,23 %
 - Morphin-6-glucuronid: 96,82 %
- (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Unter Nahrungsaufnahme (Food-effect):

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Morphin nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat nach einem fettreichen Frühstück:

	Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	10,40 ± 3,17	11,60 ± 3,37
t _{max} [h]	2,39 ± 1,23	2,30 ± 1,48
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	68,27 ± 19,58	69,67 ± 19,17

Pharmakokinetische Parameter von Morphin-3-glucuronid nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat nach einem fettreichen Frühstück:

	Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	355,58 ± 81,90	406,92 ± 94,10
t _{max} [h]	3,85 ± 0,98	3,44 ± 0,94
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	3289,17 ± 760,75	3409,84 ± 728,06

Pharmakokinetische Parameter von Morphin-6-glucuronid nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat nach einem fettreichen Frühstück:

	Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	61,81 ± 13,30	69,69 ± 11,85
t _{max} [h]	3,85 ± 0,94	3,69 ± 1,01
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	491,41 ± 93,60	512,36 ± 73,56

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2 auf Seite II

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Morphin-ratiopharm® 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg Retardtabletten

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit (unter Nahrungsaufnahme) von **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt:

- Morphin: 97,99 %
 - Morphin-3-glucuronid: 96,46 %
 - Morphin-6-glucuronid: 95,91 %
- (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten

Für **Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten** wurde im Jahr 1995 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden unter Steady-state-Bedingungen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt (7-malige Gabe von 30 mg in 12-Stunden-Abständen [bei 0, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Stunden]). Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Morphin** im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
	(MW ± SD)	(MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	11,91 ± 4,04	13,41 ± 5,60
PTF [%]	119,88 ± 35,25	122,71 ± 45,64
AUC _τ [h × ng/ml]	81,84 ± 22,56	88,89 ± 25,46

Pharmakokinetische Parameter von **Morphin-3-glucuronid** im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	460,59 ± 70,09	490,94 ± 140,98
PTF [%]	122,78 ± 18,70	123,75 ± 37,99
AUC _τ [h × ng/ml]	3221,94 ± 374,75	3371,76 ± 480,25

Pharmakokinetische Parameter von **Morphin-6-glucuronid** im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

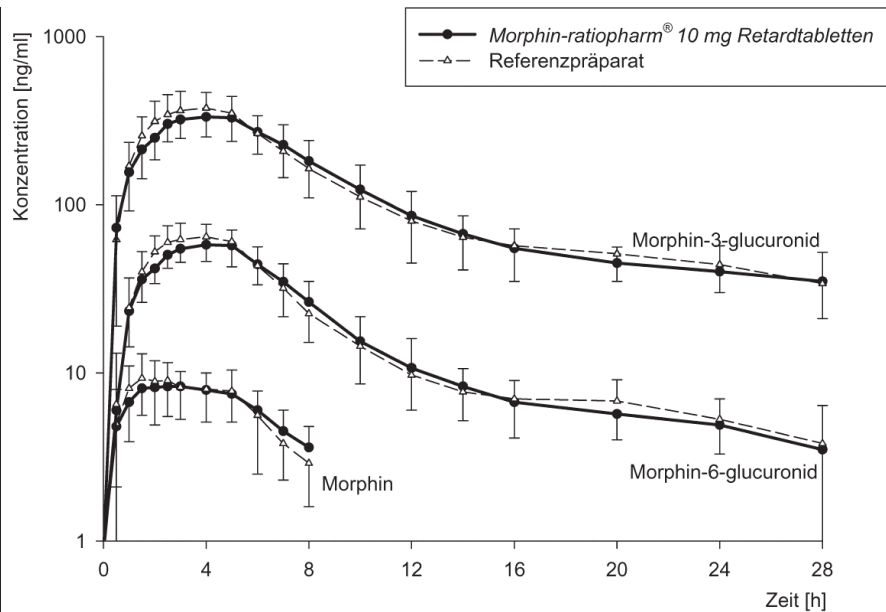


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen von Morphin, Morphin-3-glucuronid und Morphin-6-glucuronid nach Einmalgabe von 3 Tabletten **Morphin-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat (unter Nahrungsaufnahme).

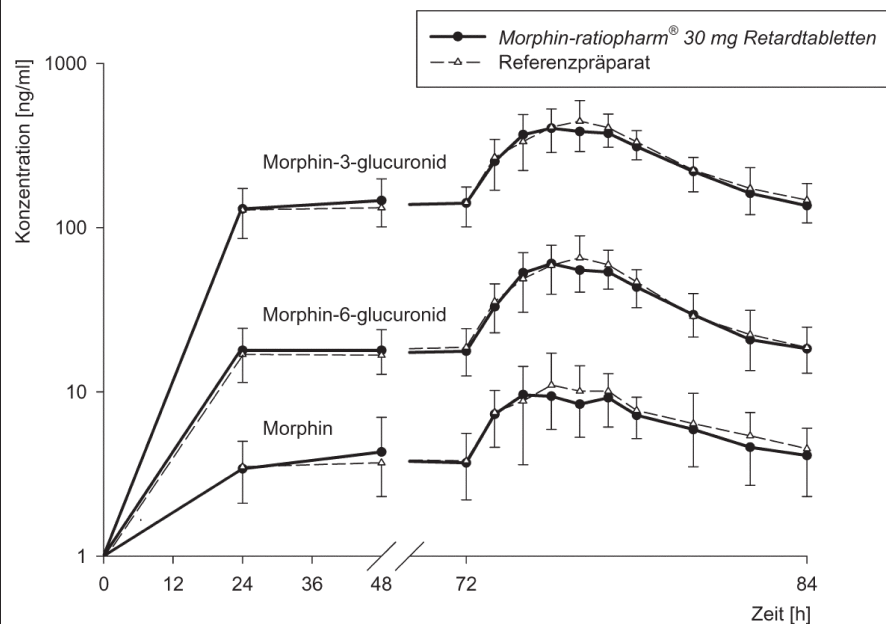


Abb. 3: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen von Morphin, Morphin-3-glucuronid und Morphin-6-glucuronid unter Steady-state-Bedingungen nach Gabe von jeweils 1 Retardtablette **Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat zu den Zeitpunkten 0, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Stunden.

	Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	69,27 ± 10,09	72,22 ± 21,75
PTF [%]	141,76 ± 27,25	139,36 ± 44,32
AUC _τ [h × ng/ml]	448,32 ± 65,95	467,92 ± 83,46

C_{max} maximale Plasmakonzentration unter Steady-state-Bedingungen

PTF Peak-trough-Fluctuation
AUC_τ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve unter Steady-state-Bedingungen
MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 3

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Morphin-ratiopharm® 30 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt:

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Morphin-ratiopharm® 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg Retardtabletten

– Morphin: 92,1 %
– Morphin-3-glucuronid: 95,5 %
– Morphin-6-glucuronid: 95,8 %
(berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).
Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und PTF dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Morphin-ratiopharm® 60/100 mg
Retardtabletten

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zeigten bei den niedrigen Dosisstärken von **Morphin-ratiopharm® Retardtabletten** eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen von Dissolution-Tests, Daten zur Absorption und den In-vivo-Bioverfügbarkeitsdaten. Für die beiden 60 mg- und 100 mg-Retardpräparate wurden deshalb v.a. aufgrund ethischer Überlegungen (Morphin-[neben]-wirkungen bei hohen Dosen; gesunde Probanden!) keine Bioverfügbarkeitsuntersuchungen durchgeführt.