



Morphin Merck® 10 mg/- 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphin Merck® 10 mg
Morphin Merck® 20 mg

Zur Anwendung bei Kindern und Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinhydrochlorid 3 H₂O.

Morphin Merck 10 mg:

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O entsprechend 7,6 mg Morphin.

Morphin Merck 20 mg:

1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O entsprechend 15,2 mg Morphin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Morphin Merck 10 mg/20 mg muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Der empfohlene Bereich der Einzeldosen für Erwachsene und Kinder ist als Anhalt für die individuell vorzunehmende Dosierung zu verstehen.

Intramuskulär oder subkutan

Erwachsene:

10–30 mg Morphinhydrochlorid.

Kinder:

0,05–0,2 mg Morphinhydrochlorid/kg Körpergewicht; die Einzeldosis sollte 15 mg nicht überschreiten.

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

Erwachsene:

5–10 mg Morphinhydrochlorid langsam injizieren (10 mg pro Minute, ggf. Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung).

Kinder:

0,05–0,1 mg Morphinhydrochlorid/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Epidural

Erwachsene:

1–4 mg Morphinhydrochlorid (verdünnt mit 10–15 ml isotonischer Natriumchloridlösung).

Kinder:

0,05–0,1 mg Morphinhydrochlorid/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Intrathekal

Erwachsene:

0,5–1,0 mg Morphinhydrochlorid (verdünnt mit 1–4 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 5–10%iger Dextranlösung).

Kinder:

0,02 mg Morphinhydrochlorid/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5–10%iger Dextranlösung ist zu empfehlen).

Die Einzeldosen bei intramuskulärer, subkutaner und intravenöser Anwendung können bei nachlassender Wirkung, in der Regel alle 4–6 Stunden, wiederholt werden.

Wegen der längeren Wirkdauer bei epiduraler und insbesondere bei intrathekaler Anwendung entspricht die Tagesdosis bei diesen Applikationsformen häufig den Einzeldosisangaben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen soll Morphin Merck 10 mg/20 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 Doseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind.

Besondere Hinweise zur Doseinstellung:

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

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

Bei Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblokade) unterzogen werden, ist nach dem Eingriff die Dosis neu einzustellen.

Art und Dauer der Anwendung

Morphin Merck 10 mg/20 mg wird intramuskulär oder subkutan injiziert sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

Morphin Merck 10 mg/20 mg darf nicht länger, als unbedingt notwendig ist, angewendet werden. Wenn eine länger dauernde Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (ggf. durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis Morphin Merck 10 mg/20 mg weiter gegeben werden kann. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Morphin Merck 10 mg/20 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin oder einen der sonstigen Bestandteile von Morphin Merck 10 mg/20 mg
- Ileus
- Atemdepression
- schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- akutem Abdomen
- Gerinnungsstörungen und Infektionen im Injektionsgebiet bei intrathekal oder epiduraler Anwendung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige 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.
- intrathekal und epiduraler Anwendung bei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen des Nervensystems und bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Glukokortikoiden.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Die Anwendung von Morphin kann zur Entwicklung körperlicher Abhängigkeit führen. Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder Applikation eines Opiatantagonisten kann ein typisches Entzugsbild (Entzugssyndrom) auslösen.

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

Bei Kindern unter 1 Jahr darf Morphin Merck 10 mg/20 mg nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

Morphin Merck 10 mg/20 mg ist prä-, intra- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Patienten unter intrathekal oder epiduraler Dauertherapie sollten im Rahmen der Pumpenkontrolle auf Frühzeichen von Katheter-

Morphin Merck® 10 mg/- 20 mg



spitzengranulomen kontrolliert werden (z.B. Minderung der analgetischen Wirkung, unerwartete Schmerzzunahme, neurologische Symptome), um das Risiko möglicherweise irreversibler neurologischer Komplikationen zu minimieren.

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).

Die Anwendung von Morphin Merck 10 mg/20 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

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

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 Kreislaufunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin Merck 10 mg/20 mg nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekal) Anwendung sollte eine gleichzeitige systemische Gabe von anderen Opioiden – soweit es sich nicht um eine Rescue-Medikation gegen Schmerzspitzen handelt – vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines

möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt.

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

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

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Da beim Säugling klinisch relevante Konzentrationen erreicht werden können, ist vom Stillen abzuraten.

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

Morphin kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist. Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)

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, insbesondere bei epiduraler oder intrathekalen Gabe epileptische Krampfanfälle.

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

Bei der epiduralen und intrathekalen Morphingabe können auch folgende Nebenwirkungen auftreten:

Gelegentlich:

Reaktivierung von Herpes labialis-Infektionen.

Sehr selten:

Schwerwiegende neurologische Symptome wie Paresen, die z.B. auf eine Granulombildung im Bereich der Katheterspitze zurückgehen können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine verspätete Atemhemmung (bis zu 24 Stunden).

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, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Verwirrtheit).

Sehr selten:

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

Augen

Sehr selten:

Verschwommenes Sehen, Doppelsehen 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.



Morphin Merck® 10 mg/- 20 mg

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 Lungenödem 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.

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).

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 Phenanten-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 (Späteeft) 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 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.

Bei epiduraler oder intrathekalen Applikation wird die analgetische Wirkung bereits bei Plasmakonzentrationen unter 10 ng/ml erreicht.

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 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-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.

Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Applikation ca. 80 % des verabreichten Morphins wiedergefunden (10 % unverändertes Morphin, 4 % Normorphin und 65 % als Glucuronide, davon Morphin-3-glucuronid: Morphin-6-glucuronid (10 : 1)). Die Eliminationshalbwertszeit von Morphin unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Sie liegt nach parenteraler Gabe durchschnittlich zwischen 1,7 und 4,5 Stunden, gelegentlich wurden auch Werte um 9 Stunden gefunden. Etwa 10 % der Morphin-Glucuronide werden über die Galle mit den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei fortgesetzter Anwendung von Morphin nimmt die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Morphin ab. Diese Gewöhnung kann so ausgeprägt sein, dass Dosen vertragen werden, die bei erstmaliger Anwendung infolge Atemdepression toxisch wirken. Aufgrund der euphorischen Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz

Morphin Merck® 10 mg/- 20 mg



anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz angewendet 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). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Glasampulle (braun) der Glasart I.

Morphin Merck 10 mg:

Originalpackung mit 10 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Morphin Merck 20 mg:

Originalpackung mit 10 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Reste dieses Arzneimittels sollen beim Arzt oder Apotheker abgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt
E-Mail: medizinpartner@merckserono.de

Service-Nummer (6 Cent pro Gespräch aus dem Netz der Telekom, ggf. abweichende Preise aus dem Mobilfunknetz):

Telefon: (0180) 222 76 00

Telefax: (0 61 51) 6285-816

8. ZULASSUNGNUMMERN

6108826.00.00

6108826.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.07.1997/17.03.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin