

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Morphin-ratiopharm® 10 mg/ml  
Injektionslösung**  
**Morphin-ratiopharm® 20 mg/ml  
Injektionslösung**  
**Morphin-ratiopharm® 100 mg/5 ml  
Injektionslösung**  
**Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml  
Injektionslösung**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

**Morphin-ratiopharm® 10 mg/ml  
Injektionslösung**  
 Jede Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 10,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 7,52 mg Morphin.  
 1 ml Injektionslösung enthält 10,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 7,52 mg Morphin.

**Morphin-ratiopharm® 20 mg/ml  
Injektionslösung**  
 Jede Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 20,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 15,04 mg Morphin.  
 1 ml Injektionslösung enthält 20,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 15,04 mg Morphin.

**Morphin-ratiopharm® 100 mg/5 ml  
Injektionslösung**  
 Jede Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 100,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 75,2 mg Morphin.  
 1 ml Injektionslösung enthält 20,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 15,04 mg Morphin.

**Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml  
Injektionslösung**  
 Jede Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 200,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 150,4 mg Morphin.  
 1 ml Injektionslösung enthält 20,0 mg Morphinsulfat, entsprechend 15,04 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil:  
Enthält Natriumchlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung  
 Klare, farblose Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Starke und stärkste Schmerzen

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

Die Dosierung von **Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** 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 Morphinsulfat.

**Kinder:**

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

**Intravenös**

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist. Die Injektion soll langsam und ggf. in Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung erfolgen.

**Erwachsene:**

5–10 mg Morphinsulfat.

**Kinder:**

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

**Epidural****Erwachsene:**

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

**Kinder:**

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

**Intrathekal****Erwachsene:**

0,5–1,0 mg Morphinsulfat (verdünnt mit 1–4 ml isotonischer Natriumchloridlösung).

**Kinder:**

0,02 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung 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 intrathekalen Anwendung entspricht die Tagesdosis bei diesen Applikationsformen häufig den Einzeldosisangaben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen  
 Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen soll **Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** 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 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 schmerzlinierend wirkende 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, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach dem Eingriff die Dosis neu einzustellen.

Art und Dauer der Anwendung:  
**Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** wird intramuskulär oder subkutan injiziert

sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

**Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** darf nicht länger als unbedingt notwendig 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-ratiopharm® Injektionslösung** 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-ratiopharm® Injektionslösung** darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin oder einen der sonstigen Bestandteile von **Morphin-ratiopharm® Injektionslösung**
- Ileus
- Atemdepression
- schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- akutem Abdomen
- Gerinnungsstörungen und Infektionen im Injektionsgebiet bei intrathekalen oder epiduralen 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 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
- intrathekalen und epiduralen 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-ratiopharm® Injektionslösung** nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

**Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** ist prä-, intra- und postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden (wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression).

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

Patienten unter intrathekalen oder epiduralen Dauertherapie sollten im Rahmen der Pumpenkontrolle auf Frühzeichen von Katheterspitzengranulomen 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-ratiopharm® Injektionslösung** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

für

**Morphin-ratiopharm® 10 mg/ml**

**Injektionslösung,**

**Morphin-ratiopharm® 20 mg/ml**

**Injektionslösung und**

**Morphin-ratiopharm® 100 mg/5 ml**

**Injektionslösung:**

**Morphin-ratiopharm® Injektionslösung** enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

für

**Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml**

**Injektionslösung:**

Eine Ampulle **Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml** enthält 1,2 mmol (27,85 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

#### 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 andere Opiode oder Alkohol können zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas.

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

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können durch Hemmung des Abbaus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten.

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt werden.

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

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

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekalen) 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 Entzugserscheinungen 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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### 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 Herpeslabialis-Infektionen.

Sehr selten: Schwerwiegende neurologische Symptome wie Paresen, die z. B. auf eine Granulombildung im Bereich der Katheterspitze zurückgehen können (siehe 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 Abschnitt 4.4), Verminderung der Libido oder Potenzschwäche.

#### **Augen:**

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Augenzittern.

#### **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 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.

In Einzelfällen wurde ein Abfall oder Anstieg der Körpertemperatur (Hypothermie, Hyperthermie) beobachtet.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### **Symptome der Intoxikation**

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

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

Überdosierung mit Morphin führt zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert, gelegentlich können, insbesondere bei Kindern, generalisierte Krämpfe auftreten. 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  $\mu$ -Rezeptoren.

#### **Zentrale Wirkungen**

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

#### **Periphere Wirkungen**

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

Der Wirkungseintritt nach oraler Applikation erfolgt nach 30–90 Minuten. Die Wirkdauer beträgt ca. 4–6 Stunden und ist bei retardierter Wirkstofffreisetzung erheblich verlängert.

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation erfolgt nach 15–30 Minuten, nach intravenöser Gabe in wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt unabhängig von diesen Applikationsarten ca. 4–6 Stunden. Nach epiduraler und 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 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. 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-Hirn-Schranke.

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 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 anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden. Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz angewendet werden. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerezeugendes 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 Tierarten Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Morphinsulfat ist physikalisch unverträglich mit Aciclovir-Natrium, Aminophyllin, Amobarbital-Natrium, Cefepim-Hydrochlorid, Chlorothiazid-Natrium, Dolasetronmesilat, Floxacillin-Natrium, Furosemid, Galliumnitrat, Heparin-Natrium, Meperidin-Hydrochlorid, Meperidin-Natrium, Meticillin-Natrium, Minocyclin-Hydrochlorid, Pentobarbital-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Sargramostim, Natron, Thiopental-Natrium.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Morphin-ratiopharm® 10 mg/ml Injektionslösung*

*Morphin-ratiopharm® 20 mg/ml Injektionslösung*

Braunglas-Ampulle mit 1 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen **N 1**

Packung mit 10 Ampullen **N 2**

Packung mit 10 × 5 Ampullen

Packung mit 10 × 10 Ampullen

*Morphin-ratiopharm® 100 mg/5 ml Injektionslösung*

Braunglas-Ampulle mit 5 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen **N 1**

Packung mit 10 Ampullen **N 2**

Packung mit 10 × 5 Ampullen

Packung mit 10 × 10 Ampullen

*Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml Injektionslösung*

Braunglas-Ampulle mit 10 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Ampullen **N 1**

Packung mit 10 Ampullen **N 2**

Packung mit 10 × 5 Ampullen

Packung mit 10 × 10 Ampullen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

Die Lösung ist unmittelbar nach Anbruch der Ampulle zu verwenden. Reste verworfen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

*Morphin-ratiopharm® 10 mg/ml Injektionslösung*  
48363.00.00

*Morphin-ratiopharm® 20 mg/ml Injektionslösung*  
48363.02.00

*Morphin-ratiopharm® 100 mg/5 ml Injektionslösung*  
48371.01.00

*Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml Injektionslösung*  
48403.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*Morphin-ratiopharm® 10 mg/ml Injektionslösung*

*Morphin-ratiopharm® 20 mg/ml Injektionslösung*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. März 2002

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
17. Februar 2009

*Morphin-ratiopharm® 100 mg/5 ml Injektionslösung*

*Morphin-ratiopharm® 200 mg/10 ml Injektionslösung*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. März 2002

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
17. Februar 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt