

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphin-hameln 10 mg Injektionslösung
Morphin-hameln 20 mg Injektionslösung
Morphin-hameln 100 mg Injektionslösung
Morphin-hameln 200 mg Injektionslösung

Wirkstoff: Morphinsulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Morphin-hameln 10 mg Injektionslösung
1 ml Injektionslösung enthält:
Morphinsulfat 5 H₂O 10,00 mg
entsprechend Morphin 7,52 mg.

Morphin-hameln 20 mg Injektionslösung
1 ml Injektionslösung enthält:
Morphinsulfat 5 H₂O 20,00 mg
entsprechend Morphin 15,04 mg.

Morphin-hameln 100 mg Injektionslösung
1 ml Injektionslösung enthält:
Morphinsulfat 5 H₂O 20,00 mg
entsprechend Morphin 15,04 mg.

Morphin-hameln 200 mg Injektionslösung
1 ml Injektionslösung enthält:
Morphinsulfat 5 H₂O 20,00 mg
entsprechend Morphin 15,04 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Analgetikum bei starken und stärksten Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von **Morphin-hameln** 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.

Tabellarische Übersicht der Dosierung

Angemessene Anfangsdosen sind:

Siehe Tabelle

Erwachsene:

Intramuskulär oder subkutan

5–30 mg Morphinsulfat.

Als Anfangsdosis werden häufig 10 mg eingesetzt. Diese Dosis kann, wenn nötig, alle 4–6 h wiederholt werden.

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

2,5–10 mg Morphinsulfat langsam injizieren (10 mg pro Minute, ggf. Verdünnung mit isotonomischer Natriumchloridlösung).

Epidural

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

Intrathekal

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

Darreichung	Erwachsene	Kinder
Intravenös	2,5–10 mg	0,05–0,1 mg/kg Körpergewicht
Subkutan, intramuskulär	5–30 mg	0,05–0,2 mg/kg Körpergewicht
Epidural	1–4 mg	0,05–0,1 mg/kg Körpergewicht
Intrathekal	0,1–1 mg	0,02 mg/kg Körpergewicht

Kinder:

Intramuskulär oder subkutan

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

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

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

Epidural

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

Intrathekal

0,02 mg Morphinsulfat/kg KG (eine Verdünnung mit isotonomischer 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 intrathekaler Anwendung entspricht die Tagesdosis bei diesen Applikationsformen häufig den Einzeldosisangaben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen soll **Morphin-hameln** 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.

Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung

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-hameln wird intramuskulär oder subkutan injiziert sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

Morphin-hameln 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-hameln** 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

Absolute Kontraindikationen sind:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehender Darmverschluss (Ileus)
- Atemdepression
- schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- akutem Abdomen
- Gerinnungsstörungen und Infektionen im Injektionsgebiet bei intrathekalen oder epiduralen Anwendungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung und ggf. Dosisreduktion ist erforderlich bei:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt, bzw. vermieden werden muss
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- Obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen
- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen
- intrathekalen und epiduralen Anwendungen bei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen des Nervensystems und bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Glukokortikoiden.

- Anwendung bei Kindern unter einem Jahr
- Bestehen einer Schwangerschaft
- Stillzeit.

Die Anwendung von Morphin kann zur Entwicklung von Toleranz sowie körperlicher und psychischer 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 physischer und psychischer Abhängigkeit deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten.

Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

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

Morphin 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 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).

Bei Patienten, die einer Chordotomie unterzogen werden, ist nach dem Eingriff die Dosis neu einzustellen.

Bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit reduziertem Allgemeinzustand sollte die Dosis reduziert werden.

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

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

Sonstige Hinweise

Morphin-hameln enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter.

Die Anwendung von **Morphin-hameln** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von **Morphin-hameln** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Applikation 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 generalisierte (systemische) Gabe von starken Schmerzmitteln (Opiaten) und stimmungsbeeinflussenden Medikamenten 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 5.3).

Morphin darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt. Wegen der mutagenen Eigen-

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

Entzugserscheinungen beim Neugeborenen nach längerer Morphinanwendung während der Schwangerschaft sind auch beim Menschen beschrieben.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung opioide Analgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression 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 Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

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 an-

sprechen (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).

Psychiatrische Erkrankungen

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.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Augenzittern.

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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.

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Häufig: Störungen bei der Blasenentleerung.

Selten: Nierenkoliken.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelstarre

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten: Bronchospasmen.

Sehr selten: Dyspnoe.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme beobachtet worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allergische Reaktionen

Häufig: Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, Pruritus.

Selten: Asthmaanfälle

Sehr selten: Andere Hautausschläge wie Exantheme und periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück).

Es kann zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Herzkrankungen, Gefäßerkrankungen

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 und Beschwerden am Verabreichungsort

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten: Entzugsserscheinungen.

Sehr selten: Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, Amenorrhoe, Zahnveränderungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Therapie nicht hergestellt werden konnte.

Endokrine Störungen

Sehr selten: Es kann ein Syndrom der unangemessenen Freisetzung eines die Wasserausschüttung steuernden Hormons ausgelöst werden (SIADH; Leitsymptom: Natriummangel (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, Webseite: 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 und Schwindel 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 bewussten 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 wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteeffekt) und geringgradig Blutdruck und Herzfrequenz senkend.

Die analgetische Wirkung von Morphin ist in erster Linie auf eine Interaktion mit dem $OP_3(\mu)$ -Rezeptor, einer von drei Hauptkategorien von Opioidrezeptoren, zwischen denen man im Zentralnervensystem unterscheidet, zurückzuführen. Der Metabolit Morphin-6-Glucuronid wirkt außerdem als Agonist auf Opioidrezeptoren und trägt erheblich zur pharmakologischen Wirkung der Dauerbehandlung mit Morphin bei. In verschiedenen Tierversuchen mit Analgetika haben sich Morphindosen von 0,1 mg/kg Körpergewicht und höher als wirksam erwiesen.

Die atemdepressive Wirkung von Morphin ist auf die Senkung der Reaktion der respiratorischen Zentren auf CO₂ zurückzuführen. Dieser Effekt entsteht durch die Wirkung auf die OP₃-Rezeptoren; ihm kann durch Naloxon entgegengewirkt werden.

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 Astmatikern 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-Hirnschranke.

Morphin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über, in der es in höheren Konzentrationen als im Plasma vorkommt (Milch/Plasma Ratio ca. 2,5). 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 wird 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 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

Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff.

6.2 Inkompatibilitäten

Morphinsulfat ist physikalisch unverträglich mit Acyclovir-Natrium, Aminophyllin, Amobarbital-Natrium, Cefepim-Hydrochlorid, Chlorothiazid-Natrium, 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

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25 °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. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren. Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Morphin-hameln 10 mg Injektionslösung

Ampulle mit 1 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu je 1 ml
Packung mit 10 Ampullen zu je 1 ml
Klinikpackung mit 10×5 Ampullen zu je 1 ml
Klinikpackung mit 10×10 Ampullen zu je 1 ml

Morphin-hameln 20 mg Injektionslösung

Ampulle mit 1 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu je 1 ml
Packung mit 10 Ampullen zu je 1 ml
Klinikpackung mit 10×5 Ampullen zu je 1 ml
Klinikpackung mit 10×10 Ampullen zu je 1 ml

Morphin-hameln 100 mg Injektionslösung

Ampulle mit 5 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu je 5 ml
Packung mit 10 Ampullen zu je 5 ml
Klinikpackung mit 10×5 Ampullen zu je 5 ml
Klinikpackung mit 10×10 Ampullen zu je 5 ml

Morphin-hameln 200 mg Injektionslösung

Ampulle mit 10 ml Injektionslösung
Packung mit 5 Ampullen zu je 10 ml
Packung mit 10 Ampullen zu je 10 ml
Klinikpackung mit 10×5 Ampullen zu je 10 ml

Klinikpackung mit 10×10 Ampullen zu je 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

48361.00.00
48361.02.00
48369.01.00
48401.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Morphin-hameln 10 mg Injektionslösung
25.03.02
Morphin-hameln 20 mg Injektionslösung
25.03.02
Morphin-hameln 100 mg Injektionslösung
22.03.02
Morphin-hameln 200 mg Injektionslösung
22.03.02
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.05.2008

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt