



# MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma®

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MSI 10 mg Mundipharma®  
MSI 20 mg Mundipharma®  
MSI 100 mg Mundipharma®  
MSI 200 mg Mundipharma®

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Wirkstoff:** Morphinsulfat (Ph.Eur.)

MSI 10 mg Mundipharma

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 7,5 mg Morphin.

MSI 20 mg Mundipharma

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 15 mg Morphin.

MSI 100 mg Mundipharma

1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung enthält 100 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 75 mg Morphin.

MSI 200 mg Mundipharma

1 Ampulle zu 10 ml Injektionslösung enthält 200 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 150 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 MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma 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.

#### 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.

##### Injektion

##### Erwachsene

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

##### Kinder

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

### Kontinuierliche Infusion

#### Erwachsene

Anfangsdosis 1–2 mg Morphinsulfat pro Stunde.

Eine Tagesdosis von 100 mg Morphinsulfat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden.

Bei schweren chronischen Schmerzen können gelegentlich höhere Erhaltungsdosen benötigt werden.

#### Kinder

Anfangsdosis 0,01–0,03 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht pro Stunde.

Eine Tagesdosis von 0,5–1 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht sollte nicht überschritten werden.

Bei Neugeborenen sollte generell eine Infusionsrate von 0,015–0,02 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht pro Stunde nicht überschritten werden, weil die Eliminierung des Arzneimittels langsamer erfolgen könnte. Außerdem könnten Neugeborene anfälliger für Wirkungen des Arzneimittels am Zentralsystem sein.

### Epidural

#### Erwachsene

2–3 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

0,1–0,2 mg Morphinsulfat (verdünnt mit 1–4 ml isotonischer Natriumchloridlösung).

#### Kinder

0,002–0,02 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung ist zu empfehlen).

Die Einzeldosen bei 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 sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma 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 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, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach dem Eingriff die Dosis neu einzustellen.

### Art und Dauer der Anwendung

MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma wird subkutan injiziert sowie intravenös, epidural oder intrathekal injiziert oder infundiert.

MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma 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 MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma weiter gegeben werden kann. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin oder einen der sonstigen Bestandteile von MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma
- Ileus
- Atemdepression
- schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- akutem Abdomen
- Gerinnungsstörungen und Infektionen im Injektionsgebiet bei intrathekalen oder epiduralen Anwendung

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- 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.

Bei längerfristiger Anwendung von MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Morphin nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Morphin besitzt ähnlich wie andere starke Opioide ein Missbrauchspotential und kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma entwickeln. Daher ist MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei Kindern unter 1 Jahr darf MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma 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.

Bei einer Hyperalgesie, die sehr selten insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Patienten unter intrathekal oder epiduraler 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 MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma 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, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und andere 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 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 intrathekal) Anwendung sollte eine gleichzeitige systemische Gabe von anderen Opioiden – soweit es sich nicht um eine Rescue-Medikation gegen Schmerzzpitzen 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 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 Entzugerscheinungen 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 Immunsystems

Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen

Bei epiduraler oder intrathekaler Morphingabe gelegentlich Reaktivierung von oralen Herpes-Infektionen.

#### Endokrine Erkrankungen

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

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

#### Psychische Erkrankungen

Morphin zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten.

Sehr häufig Stimmungsänderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie

Häufig Veränderungen der Aktiviertheit (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen), Verwirrheitszustände

Sehr selten Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte Libido

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen

Sehr selten Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen; Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien

Bei epiduraler oder intrathekaler Morphingabe sehr selten schwerwiegende neurologische Symptome wie Paresen, die z. B. auf eine Granulombildung im Bereich der Katheterspitze zurückgehen können (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig Miosis

Sehr selten Verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt Vertigo

#### Herzerkrankungen

Gelegentlich Tachykardie, Bradykardie

Nicht bekannt Palpitationen, Herzversagen

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg

Nicht bekannt Hitzegefühl

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten Bronchospasmen

Sehr selten Dyspnoe

Nicht bekannt Husten vermindert, Atemdepression (dosisabhängig); bei epiduraler oder intrathekaler Morphingabe sehr selten auch verspätet (bis zu

24 Stunden) möglich; nicht-kardiogen bedingte Lungenöedeme nach rascher Dosissteigerung

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig Obstipation (bei Dauerbehandlung)

Häufig Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Dyspepsie

Selten Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis

Sehr selten Darmverschluss, Abdominalschmerz; Zahnerkrankungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Behandlung nicht hergestellt werden kann.

Nicht bekannt Übelkeit, Mundtrockenheit (beides dosisabhängig)

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten Gallenkoliken

Sehr selten Erhöhung leberspezifischer Enzyme

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Schwitzen, Urticaria, Pruritus

Sehr selten Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten Muskelspasmen, Muskelrigidität

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig Harnretention

Selten Nierenkoliken

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten Erektionsstörungen, Amenorrhoe

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich Unwohlsein

Selten Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom

Sehr selten Asthenie, Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt Müdigkeit, Toleranzentwicklung

#### **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 Ein-

zeldosen 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 bis hin zum Nierenversagen 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 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.

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 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 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 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, Wasser für Injektionszwecke

### 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, Mincyclin-Hydrochlorid, Pentobarbital-Natrium, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium, Sargramostim, Natron, Thiopental-Natrium.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre in unversehrtem Behältnis.

### 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

Art des Behältnisses

OPC (one-point-cut) Braunglasampullen

Das Arzneimittel ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

MSI 10 mg Mundipharma – 10 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung  
MSI 20 mg Mundipharma – 10 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung  
MSI 100 mg Mundipharma – 5 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung  
MSI 200 mg Mundipharma – 5 Ampullen mit je 10 ml Injektionslösung

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

Angebrochene Ampullen und verdünnte Lösungen nicht weiterverwenden.  
Lichtdichte Pumpen verwenden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH  
Mundipharmastraße 2  
65549 Limburg (Lahn)  
Telefon: 06431-701-0  
Telefax: 06431-7 42 72

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

MSI 10 mg Mundipharma 6290883.01.00  
MSI 20 mg Mundipharma 6290883.02.00  
MSI 100 mg Mundipharma 6290883.00.00  
MSI 200 mg Mundipharma 6290883.03.00

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

Datum der Zulassung

MSI 10/20 mg Mundipharma 15/06/1999  
MSI 100 mg Mundipharma 25/05/1999  
MSI 200 mg Mundipharma 15/08/2002

Datum der Verlängerung der Zulassung

MSI 10/20/100/200 mg Mundipharma 14/03/2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: [medinfo@mundipharma.de](mailto:medinfo@mundipharma.de)
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt