

1. Bezeichnung der Arzneimittel**Morphin 10 retard Heumann**

Retardtabletten mit 10 mg Morphinsulfat

Morphin 30 retard Heumann

Retardtabletten mit 30 mg Morphinsulfat

Morphin 60 retard Heumann

Retardtabletten mit 60 mg Morphinsulfat

Morphin 100 retard Heumann

Retardtabletten mit 100 mg Morphinsulfat

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten

Retardtabletten mit 200 mg Morphinsulfat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Morphin 10 retard Heumann**

Eine Retardtablette enthält 10 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 7,5 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält 102,36 mg Lactose.

Morphin 30 retard Heumann

Eine Retardtablette enthält 30 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 22,5 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält 83,36 mg Lactose.

Morphin 60 retard Heumann

Eine Retardtablette enthält 60 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 45 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält 54,86 mg Lactose.

Morphin 100 retard Heumann

Eine Retardtablette enthält 100 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 75 mg Morphin.

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten

Eine Retardtablette enthält 200 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 150 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Morphin 10 retard Heumann

Gräulich pinkfarbene, runde Tabletten mit der Aufschrift „10“.

Morphin 30 retard Heumann

Gräulich blaue, runde Tabletten mit der Aufschrift „30“.

Morphin 60 retard Heumann

Pinkfarbene, runde Tabletten mit der Aufschrift „60“.

Morphin 100 retard Heumann

Weiße, runde Tabletten mit der Aufschrift „100“.

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten

Runde, weiße bis fast weiße Tablette.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Starke und stärkste Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Initial wird die Behandlung mit einem nicht retardierten Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die entsprechende Tagesdosis Morphin retard Heumann umgestellt. Weiter bestehende Schmerzen (Durchbruchschmerzen) sind mit einer unretardierten Darreichungsform von Morphin (Tablette oder Lösung) zu behandeln.

Retardiertes Morphin wird in der Regel in einem 12-Stunden-Intervall eingenommen. Dabei hängt die Dosierung von der Schwere der Schmerzen, sowie vom Alter des Patienten und dessen bisherigem Analgetikabedarf ab.

DosierungErwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren**Morphin 10 retard Heumann**

1 Retardtablette Morphin 10 retard Heumann 2-mal täglich (entsprechend 15 mg Morphin/Tag).

Morphin 30 retard Heumann

1 Retardtablette Morphin 30 retard Heumann 2-mal täglich (entsprechend 45 mg Morphin/Tag).

Morphin 60 retard Heumann

1 Retardtablette Morphin 60 retard Heumann 2-mal täglich (entsprechend 90 mg Morphin/Tag).

Morphin 100 retard Heumann

1 Retardtablette Morphin 100 retard Heumann 2-mal täglich (entsprechend 150 mg Morphin/Tag).

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten

1 Retardtablette Morphin Heumann 200 mg 2-mal täglich (entsprechend 300 mg Morphin/Tag).

Morphin Heumann 200 mg ist insbesondere zur Beherrschung von Tumorschmerzen für diejenigen Patienten gedacht, die Morphin tolerieren und eine Tagesdosis von mehr als 200 mg Morphin benötigen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichen Allgemeinzustand können empfindlicher auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosiseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren sind Morphin 100 retard Heumann und Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von Morphin 10/30/60/100/200 mg Retardtabletten bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung

Zur ersten Dosiseinstellung sollten schnell freisetzen Morphinzubereitungen genutzt werden. Für eine Neueinstellung der Dosis kommen ggf. Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Anwendung, eventuell auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Retardtabletten.

Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf Morphin Retardtabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden, d.h. der Tagesbedarf darf nicht überschätzt werden.

Patienten mit schweren Schmerzen sollten im Regelfall mit 10–30 mg Morphinsulfat alle 12 Stunden beginnen, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 70 kg KG) eine niedrige Initialdosis benötigen.

Bei sich verstärkender Schmerzsymptomatik ist eine höhere Morphindosis erforderlich. Individuell optimal eingestellt ist die Dosierung dann, wenn ohne Nebenwirkungen, bzw. wenn diese zu vertreten sind, für die Dauer von 12 Stunden Schmerzlinderung erzielt wird.

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

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

Bei Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut, unzerkleinert und ungeteilt mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen, wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit von den Schmerzbeschwerden.

Morphin retard Heumann sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Morphin retard Heumann erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

Morphin retard Heumann

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 retard Heumann darf nicht eingenommen werden, bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ileus,
- akutem Abdomen.

Morphin 30 retard Heumann darf nicht eingenommen werden, bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Ponceau 4R (E 124).

Morphin 60 retard Heumann darf nicht eingenommen werden, bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Ponceau 4R (E 124) und Gelborange S (E 110).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss,
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- Hypothyreose,
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

Morphin retard Heumann ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Morphin retard Heumann kann wegen der Bestandteile zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen (z.B. Lungengranulomen) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Bei längerfristiger Anwendung von Morphin retard Heumann kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen.

Die chronische Anwendung von Morphin retard Heumann 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 Opiode 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 Morphin retard Heumann entwickeln. Daher ist Morphin retard Heumann bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Morphin retard Heumann können vermehrt Nebenwirkungen von Morphin retard Heumann auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Morphin retard Heumann wird präoperativ und innerhalb 24 Stunden postoperativ wegen des, gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase, höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nicht empfohlen.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intra-abdominelle 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 Morphin retard Heumann zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

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

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte dieser Wirkstoff Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Die Anwendung von Morphin retard Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen einer Anwendung von Morphin retard Heumann als Dopingmittel können nicht abgesehen werden; schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Morphin 10/30/60 retard Heumann nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel 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 anderer Opiode kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Morphin retard Heumann verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können 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-Hemmstoffe) 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.

4.6 Fertilität, 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 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

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

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo

Herzkrankungen

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); nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme 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, Urtikaria, Pruritus

Sehr selten: Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskelspasmen, Muskelrigidität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention

Selten: Nierenkoliken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen

Sehr selten: Erektionsstörungen, Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein

Selten: Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelenzugssyndrom

Sehr selten: Asthenie, Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Müdigkeit, Toleranzentwicklung

Morphin 30 retard Heumann

Ponceau 4R (E 124) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Morphin 60 retard Heumann

Ponceau 4R (E 124) und Gelborange S (E 110) können allergische Reaktionen hervorrufen.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Da die Empfindlichkeit auf Morphin individuell stark schwankt, können Intoxikationserscheinungen beim Erwachsenen ab Einzeldosen auftreten, die einer subkutanen und intravenösen Gabe von ca. 30 mg entsprechen. Bei Karzinompatienten werden diese Werte oft überschritten, ohne gravierende Nebenwirkungen hervorzurufen. Die Opiatvergiftung äußert sich durch die Trias Miosis, Atemdepression und Koma: Die Pupillen sind zunächst stecknadelkopfgroß. Bei starker Hypoxie dilatieren sie jedoch. Die Atmung ist stark reduziert (bis auf 2–4 Atemzüge pro Minute). Der Patient wird zyanotisch.

Überdosierung mit Morphin führt zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse 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.

Morphin retard Heumann

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 opiatantagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

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

Periphere Wirkungen

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

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

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation erfolgt nach 15–30 Minuten, nach intravenöser Gabe in wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt unabhängig von diesen Applikationsarten ca. 4–6 Stunden. Nach epiduraler und intrathekalen Gabe sind lokal begrenzte analgetische Wirkungen bereits nach wenigen Minuten nachweisbar. Die Wirkdauer beträgt bei epiduraler Anwendung ca. 12 Stunden und geht bei intrathekalen Gabe noch darüber hinaus.

In-vitro- und Tierstudien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opiode, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Morphin wird nach oraler Applikation relativ rasch – vorwiegend aus dem oberen Dünndarm und geringfügig auch aus dem Magen – resorbiert. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit (20–40 %) ist auf einen ausgeprägten First-Pass-Effekt zurückzuführen.

C_{max} wird nach oraler Einnahme einer 60 mg Retardtablette (bei Probanden) nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,1$ h erreicht. Morphin wird zu ca. 20–35 % an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden.

Das Verteilungsvolumen von Morphin wird mit 1,0–4,7 l/kg nach i. v. Einmalgabe von 4–10 mg angegeben. Hohe Gewebekonzentrationen findet man in der Leber, Niere, im Gastrointestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirnschranke. Morphin wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Darmepithel metabolisiert. Der wesentliche Schritt ist die Glucuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe mittels der hepatischen UDP-Glukuronyltransferase und N-Demethylierung.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Außerdem entstehen unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxidative Stoffwechselprodukte wie Normorphin, Morphin-N-oxid und ein in 2-Stellung hydroxyliertes 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 eingenommen 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 Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Morphin 10 retard Heumann

Lactose, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisenoxide gelb und braun (E 172).

Morphin 30 retard Heumann

Lactose, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Ponceau 4R-Aluminiumsalz (E 124), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132).

Morphin 60 retard Heumann

Lactose, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Ponceau 4R-Aluminiumsalz (E 124), Gelborange S-Aluminiumsalz (E 110).

Morphin 100 retard Heumann

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisenoxid schwarz (E 172).

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400; Farbstoff: Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Morphin 10/30/60/100 retard Heumann
5 Jahre

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Morphin 10/30/60/100 retard Heumann
Kindergesicherte, weiße, opaque PVC/PVdC/Al-Bliester.

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

Klinikpackungen (gebündelt) mit 100 (5 × 20) Retardtabletten.

Morphin Heumann 200 mg Retard-tabletten

Kindergesicherte, weiße, opaque PVC/PVdC-Al Blister.

Originalpackungen mit 20, 50, 100 Retard-tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassungen
HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

Telefon/Telefax: 0700 4386 2667

E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Morphin 10 retard Heumann
40108.00.00

Morphin 30 retard Heumann
40108.01.00

Morphin 60 retard Heumann
40108.02.00

Morphin 100 retard Heumann
40108.03.00

Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten
74409.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Morphin 10 retard Heumann
29.10.1998/07.12.2006

Morphin 30 retard Heumann
29.10.1998/07.12.2006

Morphin 60 retard Heumann
29.10.1998/07.12.2006

Morphin 100 retard Heumann
29.10.1998/07.12.2006

Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten
14.05.2009/17.06.2014

10. Stand der Information

03/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt