

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Morphinsulfat AbZ 10 mg  
Retardtabletten**

**Morphinsulfat AbZ 30 mg  
Retardtabletten**

**Morphinsulfat AbZ 60 mg  
Retardtabletten**

**Morphinsulfat AbZ 100 mg  
Retardtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Morphinsulfat AbZ 10 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 10 mg Morphin-sulfat  $\times$  5 H<sub>2</sub>O entsprechend 7,5 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

**Morphinsulfat AbZ 30 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 30 mg Morphin-sulfat  $\times$  5 H<sub>2</sub>O entsprechend 22,5 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose, Ponceau 4R

**Morphinsulfat AbZ 60 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 60 mg Morphin-sulfat  $\times$  5 H<sub>2</sub>O entsprechend 45 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose, Ponceau 4R, Gelborange S

**Morphinsulfat AbZ 100 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 100 mg Morphin-sulfat  $\times$  5 H<sub>2</sub>O entsprechend 75 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

**Morphinsulfat AbZ 10 mg Retardtabletten**

gräulich-rosafarbene Tabletten mit Aufschrift „10“

**Morphinsulfat AbZ 30 mg Retardtabletten**

grau-blaue Tablette mit Aufschrift „30“

**Morphinsulfat AbZ 60 mg Retardtabletten**

rosafarbene Tablette mit Aufschrift „60“

**Morphinsulfat AbZ 100 mg Retardtabletten**

gebrochen-weiße Tablette mit Aufschrift „100“

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Initial wird die Behandlung mit einem nicht retardierten Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkon-

trolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die entsprechende Tagesdosis **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** 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.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:  
**Morphinsulfat AbZ 10 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette **Morphinsulfat AbZ 10 mg Retardtabletten** 2-mal täglich (entsprechend 15 mg Morphin/Tag).

**Morphinsulfat AbZ 30 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette **Morphinsulfat AbZ 30 mg Retardtabletten** 2-mal täglich (entsprechend 45 mg Morphin/Tag).

**Morphinsulfat AbZ 60 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette **Morphinsulfat AbZ 60 mg Retardtabletten** 2-mal täglich (entsprechend 90,0 mg Morphin/Tag).

**Morphinsulfat AbZ 100 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette **Morphinsulfat AbZ 100 mg Retardtabletten** 2-mal täglich (entsprechend 150 mg Morphin/Tag).

#### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** 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. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

#### Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

#### Besondere Hinweise zur Doseinstellung:

Zur ersten Doseinstellung 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 der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut, unzerkleinert und ungeteilt mit ausreichend Flüssigkeit – 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.

**Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** 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.

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

**Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** darf nicht eingenommen werden bei:

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

**Morphinsulfat AbZ 30 mg und 60 mg Retardtabletten** darf nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Ponceau 4R.

**Morphin AbZ 60 mg Retardtabletten** darf nicht eingenommen werden bei Überempfindlichkeit gegen Gelborange S.

#### 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
- Hypotonie 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.

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).

**Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** kann wegen der Bestandteile zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

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.

**Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** 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 intraabdominelle Komplikationen wie z. B. eine Darmperforation maskiert 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).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** können vermehrt Nebenwirkungen von **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### **Morphinsulfat AbZ 10/30/60 mg Retardtabletten**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und anderer 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 **Morphinsulfat AbZ Retardtabletten** 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-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.

#### 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 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 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, epileptische Krampfanfälle.

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

### Psychische Störungen

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

Sehr häufig:

Stimmungsveränderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie.

Häufig:

Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, aber auch Steigerung oder Erregungszustände), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Verwirrtheit).

Sehr selten:

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

### Augen

Sehr selten:

Verschwommenes Sehen, Doppelsehen und Augenzittern.

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

### Gastrointestinaltrakt

Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten.

Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung ein typischer Begleiteffekt.

Häufig:

Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Geschmacksveränderungen.

Selten:

Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis.

Sehr selten:

Darmverschluss, Bauchschmerzen.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

Gallenkoliken

Sehr selten:

Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

### Nieren und Harnwege

Häufig:

Störungen bei der Blasenentleerung.

Selten:

Nierenkoliken

### Bewegungsapparat

Sehr selten:

Muskelkrämpfe, Muskelstarre.

### Atemwege

Selten:

Bronchospasmen

Sehr selten: Dyspnoe

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

### Haut, allergische Reaktionen

Häufig:

Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urticaria, Pruritus.

Sehr selten:

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

Es kann zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

### Herz-Kreislauf-System

Gelegentlich:

Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz.

Es können Gesichtsrötungen, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen auftreten.

### Allgemeine Erkrankungen

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten:

Entzugserscheinungen

Sehr selten:

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

### Endokrine Störungen

Sehr selten:

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

Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Gelborange S kann 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, 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- bis 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  $\mu$ -Rezeptoren.

### Zentrale Wirkungen

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



**Morphinsulfat AbZ 10 mg / 30 mg / 60 mg / 100 mg  
Retardtabletten**

**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, 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 von 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 wieder gefunden (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 eingenommen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes 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 Tierespezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

**Morphinsulfat AbZ 10 mg Retardtabletten**

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid-x-H<sub>2</sub>O (E 172), Eisenoxide und -hydroxide (E 172).

**Morphinsulfat AbZ 30 mg Retardtabletten**

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Ponceau 4R, Aluminiumsalz, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132), Titandioxid (E 171).

**Morphinsulfat AbZ 60 mg Retardtabletten**

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110), Ponceau 4R, Aluminiumsalz, Titandioxid (E 171).

**Morphinsulfat AbZ 100 mg Retardtabletten**

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Vor Licht geschützt, nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

kindergesicherte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu Blister Packung  
20 Retardtabletten  
50 Retardtabletten  
100 Retardtabletten

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

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

**Morphinsulfat AbZ 10 mg Retardtabletten**  
78845.00.00

**Morphinsulfat AbZ 30 mg Retardtabletten**  
78846.00.00

**Morphinsulfat AbZ 60 mg Retardtabletten**  
78847.00.00

**Morphinsulfat AbZ 100 mg Retardtabletten**  
78848.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. November 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Januar 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel