

**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 Retardtabletten****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 22,6 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält 83,36 mg Lactose.

Eine Retardtablette enthält 0,001 mg Poncœau 4R (E 124).

**Morphin 60 retard Heumann**

Eine Retardtablette enthält 60 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 45,2 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält 54,86 mg Lactose.

Eine Retardtablette enthält 0,020 mg Poncœau 4R (E 124) und 0,001 mg Gelborange S (E 110).

**Morphin 100 retard Heumann**

Eine Retardtablette enthält 100 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 75,3 mg Morphin.

**Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten**

Eine Retardtablette enthält 200 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 150,4 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 Retardtabletten**

Runde, weiße bis fast weiße Tablette.

**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 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.

**Erwachsene 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 45,2 mg Morphin/Tag).

Morphin 60 retard Heumann

1 Retardtablette Morphin 60 retard Heumann 2-mal täglich (entsprechend 90,4 mg Morphin/Tag).

Morphin 100 retard Heumann

1 Retardtablette Morphin 100 retard Heumann 2-mal täglich (entsprechend 150,6 mg Morphin/Tag).

Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten

1 Retardtablette Morphin Heumann 200 mg 2-mal täglich (entsprechend 300,8 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 freisetzende 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 (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.

#### Absetzen der Therapie

Bei abruptem Absetzen der Gabe von Opioiden kann sich ein Abstinenzsyndrom einstellen. Daher sollte die Dosis vor dem Absetzen schrittweise reduziert werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R (E 124) (in Morphin 30 retard Heumann und Morphin 60 retard Heumann), Gelborange S (E 110) (in Morphin 60 retard Heumann) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- Akutes Abdomen

#### 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 (schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schweres Bronchialasthma)
- Cor pulmonale
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalt)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Hypothyreose
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen

Um die verlängerte Wirkstofffreisetzung der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaud oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauder 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.

Morphin darf bei Patienten, die zentral dämpfend wirkende Medikamente einnehmen, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend/sedierend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquillizer/Anxiolytika, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opiode kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Morphin retard Heumann zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen anzuweisen, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y12-Inhibitoren

Eine verminderte Wirksamkeit der P2Y12-Inhibitor-Therapie wurde innerhalb des ersten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

#### Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz verbunden sein. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform sowie über das schrittweise Absetzen von Morphin verringert werden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

Morphin hat ein Missbrauchspotential, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist, und sollte bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese mit besonderer Vorsicht angewendet 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 intraabdominelle Komplikationen, wie z. B. eine Darmperforation, maskiert werden.

Insbesondere bei hohen Dosen kann Hyperalgesie auftreten, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Morphindosis anspricht. Eine Reduzierung der Morphindosis oder eine Umstellung des Opioids kann erforderlich sein.

#### Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit (SZK)

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen ATS und der Anwendung von Morphin bei SZK-Patienten, die während einer vaso-okklusiven Krise mit Morphin behandelt werden, ist eine engmaschige Überwachung auf ATS-Symptome angezeigt.

#### Nebenniereninsuffizienz

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Ersatztherapie mit Glucocorticoiden erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedriger Blutdruck sein.

#### Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolaktin-Konzentrationen

Die Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolaktin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

#### Reduktion der Morphin-Plasmakonzentration durch Rifampicin

Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin sollte während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierung von Morphin angepasst werden.

#### Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Morphin retard Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Morphin 10/30/60 retard Heumann enthält Lactose

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

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

##### Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend/sedierend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquillizer/Anxiolytika, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opiode kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Die gleichzeitige Anwendung erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Hypotonie, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämp-

fenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel mit anticholinerger 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 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 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y12-Inhibitoren zur Thrombozytenhemmung beobachtet. Diese Wechselwirkung könnte mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und besteht auch bei anderen Opioiden. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen das Potential für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

#### 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.

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

Neugeborene, deren Mütter in den letzten 3–4 Wochen vor der Geburt Morphin erhalten haben, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden und sollten 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.

##### Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

#### 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:

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

##### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

##### Endokrine Erkrankungen

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

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

##### Psychiatrische 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

Nicht bekannt: Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien, Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

##### Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, 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-Behand-



lung 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: Hyperhidrose, Urtikaria, 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

Häufig: Unwohlsein, Asthenie, Ermüdung

Selten: Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom (Symptome: dysphorische Stimmung, Angst)

Sehr selten: Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

### Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz einhergehen. Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioid-Antagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten. Behandlungsempfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

Zu den körperlichen Entzugssymptomen gehören: Körperschmerzen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom, Diarrhö, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psychische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angst und Reizbarkeit. Arzneimittelabhängigkeit geht häufig mit „Drogenhunger“ einher.

### 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 Opioidvergiftung 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.

Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen.

Überdosierung mit Morphin führt weiterhin 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. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen oder durch Komplikationen wie z. B. pulmonales Ödem kommen.

### Therapie von Intoxikationen

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opioidantagonisten (z. B. 0,4–2 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 Opioidantagonisten kürzer ist als die des Morphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Die Dosis des Opioidantagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg pro kg Körpergewicht.

Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlust und zur Volumentherapie erforderlich sein.

Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer unmittelbaren Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, ATC-Code: N02AA01

### Wirkmechanismus

Morphin ist ein Phenanthren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opioidagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### Zentrale Wirkungen

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

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).

#### 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.

Endokrines System siehe 4.4.

*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

#### Resorption

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.

#### Verteilung

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.

#### Biotransformation

Morphin wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Darmepithel metabolisiert. Der wesentliche Schritt ist die Glucuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe mittels der hepatischen UDP-Glucuronyltransferase und N-Demethylierung.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Mor-

phin-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.

#### Elimination

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

#### Mutagenes und tumorigenes Potential

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. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

#### Reproduktionstoxikologie

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. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Morphin 10 retard Heumann

Lactose  
Hypromellose  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Macrogol 400  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

##### Morphin 30 retard Heumann

Lactose  
Hypromellose  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Macrogol 400

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  
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  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

##### Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten

Hypromellose  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Macrogol 400  
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 Retardtabletten

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

Kindersichere, weiße, opake PVC/PVdC/Al-Bliester.  
Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.  
Klinikpackungen (gebündelt) mit 100 (5  $\times$  20) Retardtabletten.

#### Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten

Kindersichere, weiße, opake PVC/PVdC-Al Bliester.  
Packungen mit 20, 50, 100 Retardtabletten.

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  
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, 30, 60, 100 retard Heumann  
Datum der Erteilung der Zulassungen:  
29. Oktober 1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 07. Dezember 2006

Morphin Heumann 200 mg Retardtabletten  
Datum der Erteilung der Zulassung:  
14. Mai 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juni 2014

### 10. Stand der Information

10/2020

### 11. Verkaufsbegrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt