

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Morphin Merck 10 mg
Morphin Merck 20 mg

Wirkstoff: Morphinhydrochlorid 3 H₂O

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

3. Zusammensetzung der Arzneimittel**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Narkoanalgetikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Morphin Merck 10 mg

1 ml Injektionslösung enthält
10 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O

Morphin Merck 20 mg

1 ml Injektionslösung enthält
20 mg Morphinhydrochlorid 3 H₂O

3.3 Sonstige Bestandteile

Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Die Ampulle enthält keine Konservierungsstoffe.

4. Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

5. Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen sind:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Morphin oder andere Opiate
- bestehender Darmverschluss (Ileus)
- Bestehen einer Schwangerschaft

Für die rückenmarksnahen (epidurale und intrathekale) Anwendung gilt zusätzlich: Nicht anwenden bei Gerinnungsstörungen oder Infektionen im geplanten Anwendungsbe- reich.

Relative Kontraindikationen sind:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewußtseinsstörungen
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt, bzw. vermieden werden muß
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen
- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- Myxödem
- Patienten mit epileptischen Anfällen oder erhöhter Krampfbereitschaft des Gehirns
- Anwendung bei Kindern unter einem Jahr
- Stillzeit.

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekaler) Anwendung sollte Morphin Merck 10 mg/20 mg zusätzlich mit Vorsicht angewendet werden bei Vorerkrankungen des Nervensystems (neurologischen Vorerkrankungen) und bei gleichzeitiger generalisierter (systemischer) Gabe von Glukokortikoiden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Mehrere Tests haben gezeigt, daß Morphin das Erbgut verändern kann; eine solche Wirkung muß auch für das Erbgut vom Menschen angenommen werden.

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

Morphin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da sich unter Morphin im Tierversuch Hinweise auf eine Schädigung der Nachkommen zeigten. Beim Menschen besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen.

Morphin kann vor und nach der Geburt gegeben, die Fähigkeit der Gebärmutter, sich zusammenzuziehen, hemmen. Beim Neugeborenen kann es zu Atemdepression kommen, da Morphin die Plazenta passiert. Bei längerer Einnahme während der Schwangerschaft können nach der Geburt beim Neugeborenen Entzugserscheinungen auftreten, die unter Umständen eine Behandlung erfordern.

Morphin wird mit der Muttermilch ausgeschieden. Vom Stillen ist bei Morphingaben dringend abzuraten.

6. Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Morphin Merck 10 mg/20 mg auftreten?

**Wirkungen auf das Nervensystem/
Sehstörungen**

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdämpfung und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit. Mit Übelkeit und Sedierung ist insbesondere bei systemischer parenteraler Applikation zu rechnen. Gelegentlich können Kopfschmerzen, Schwindel, Schwitzen auftreten, in Einzelfällen verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Augenzittern. Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

In hoher Dosierung oder bei Kindern kann es vor allem bei ZNS-naher Gabe (epidural, intrathekal) zu zerebralen Krampfanfällen kommen.

Psychische Effekte

Morphin zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten. Häufig sind Stimmungsveränderungen, meist gehobene Stimmung (Euphorie), gelegentlich mißmutige Stimmung (Dysphorie), Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung, selten Erregungszustände), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sen-

sorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen, Verwirrtheit) festzustellen. In Einzelfällen tritt eine Verminderung der Libido oder Potenzschwäche auf.

**Wirkungen auf den Magen-Darmtrakt
und auf die glatte Muskulatur**

Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten. Gelegentlich werden Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Appetitlosigkeit und Geschmacksveränderungen beobachtet. Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung — im Einzelfall bis hin zum Darmverschluss — ein typischer Begleiteffekt. Gelegentlich werden Krämpfe der glatten Muskulatur (z. B. Koliken, Störungen bei der Blasenentleerung, Bronchialkrämpfe) beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Nesselsucht (Urticaria), Juckreiz (Pruritus) sind gelegentlich beobachtet worden, andere Hautausschläge (Exantheme) und periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück) in Einzelfällen.

Es kann zu anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen und bei entsprechender Veranlagung in seltenen Fällen zur Auslösung eines Asthmaanfalles kommen.

Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem

Selten sind sowohl klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz aufgetreten. Es können Gesichtsrötungen, Schüttelfrost, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen auftreten.

Sonstige Reaktionen

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

In Einzelfällen, besonders bei intrathekaler Anwendung, sind Muskelspasmen und -starre beobachtet worden.

Mit Übelkeit und Sedierung ist insbesondere bei systemischer parenteraler Applikation zu rechnen.

Bei der epiduralen und intrathekalen Morphingabe kann es in Einzelfällen zu Entzündungen der Hirnhaut (Meningitiden) oder anderen Beschwerden des Nervensystems (neurologischen Symptomen) kommen. Epidural gegeben kann Morphin in Einzelfällen zu Veränderungen im Raum zwischen den Rückenmarkshäuten (Epiduralraum) führen. Bei epiduraler und intrathekaler Gabe kann eine Atemhemmung auch verspätet (bis zu 24 Stunden) auftreten.

Warnhinweise für die Anwendung

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

Die Anwendung von Morphin kann zu Euphorie und Entwicklung einer Abhängigkeit führen. Absetzen nach wiederholter Anwendung oder Applikation eines Opiatantagonisten löst ein typisches Entzugsbild (Entzugssyndrom) aus.

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

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

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

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

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.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin Merck 10 mg/20 mg und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln kann zu einer Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Morphin, insbesondere der Atemdepression, führen.

Durch Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können durch Hemmung des Abbaus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten. Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärkt werden.

Bei Vormedikation von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Applikation sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin Merck 10 mg/20 mg nicht auszuschließen.

Bei rückenmarksnaher (epiduraler und intrathekaler) Anwendung sollte eine gleichzeitige generalisierte (systemische) Gabe von starken Schmerzmitteln (Opiaten) und stimmbegünstigenden Medikamenten vermieden werden.

8. Warnhinweise

Siehe Ziffer 6 „Nebenwirkungen“

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung von Morphin Merck 10 mg/20 mg 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.

Intramuskulär oder subkutan

Erwachsene: 10–30 mg Morphinhydrochlorid.

Kinder: 0,05–0,2 mg Morphinhydrochlorid/kg; die Einzeldosis sollte 15 mg nicht überschreiten.

Intravenös

Nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist.

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

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

Epidural

Erwachsene: 1–4 mg Morphinhydrochlorid (verdünnt mit 10–15 ml isotonischer Natriumchloridlösung).

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

Intrathekal

Erwachsene: 0,5–1,0 mg Morphinhydrochlorid (verdünnt mit 1–4 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 5–10%iger Dextranlösung).

Kinder: 0,02 mg Morphinhydrochlorid/kg Körpergewicht (eine Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5–10 % Dextranlösung ist zu empfehlen).

Die Einzeldosen bei intramuskulärer, subkutaner und intravenöser Anwendung können bei nachlassender Wirkung, in der Regel alle 4–6 Stunden, wiederholt werden. Wegen der längeren Wirkdauer bei epiduraler und insbesondere bei intrathekaler Anwendung entspricht die Tagesdosis bei diesen Applikationsformen häufig den Einzeldosisangaben.

Hinweis:

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

Die empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Bei extremen Schmerzzuständen (z. B. Karzinomschmerz) kann hiervon abgewichen werden.

Bei Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte die Dosis reduziert oder das Dosisintervall verlängert werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Morphin Merck 10 mg/20 mg kann intramuskulär, subkutan, intravenös, epidural und intrathekal appliziert werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Die Dauer der Anwendung liegt im Ermessen des Arztes und richtet sich nach Dauer und Schwere der Erkrankung.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

- Miosis
- Atemdepression bis zum Atemstillstand
- Bewusstseinsstörungen bis zum Koma
- Blutdruckabfall, Tachykardie
- Schwindel

b) Therapie von Intoxikationen

Die Symptome können durch die intravenöse Verabreichung eines Opiatantagonisten, z. B. Naloxon (0,4 mg in Abständen von 2–3 Minuten) aufgehoben werden. Die Applikation ist vorsichtig und wiederholt in kleinen Dosen vorzunehmen, da die Wirkdauer von Naloxon kürzer ist als die von Morphinhydrochlorid.

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

Darüber hinaus sind intensivmedizinische Maßnahmen (insbesondere Intubation, Beatmung) einzuleiten. Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und zur Volumentherapie erforderlich sein.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Morphin ist ein Phenantren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum* L.) und gehört zur Gruppe der stark wirksamen Analgetika. Morphin bindet nahezu ausschließlich an μ -Rezeptoren. Die schmerzstillenden Wirkungen werden über zentrale Angriffspunkte vermittelt.

Zentrale Wirkungen:

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillisierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteffekt) und geringgradig blutdruck- und herzfrequenzsenkend.

Periphere Wirkungen:

Obstipation, Kontraktion der Sphinkteren im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasen-schließmuskels, 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.

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 intrathekaler 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

siehe Punkt 12 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

b) Chronische Toxizität

siehe Punkt 6 Nebenwirkungen.

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 euphorisierenden Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe hierzu auch Ziffer 14).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes 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 am Menschen angenommen werden.

Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz eingenommen werden.

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

d) Reproduktionstoxizität

Bei Mäusen und Hamstern sind nach einmaliger Verabreichung hoher Dosen während der Organogeneseperiode ZNS-Defekte (Exencephalie, Cranioschisis) beobachtet worden. Bei der Maus wurden zusätzlich Störungen der Segmentation festgestellt, die sich in Rippen- und Wirbelerkrankungen äußerten. Die Trächtigkeitsrate lag bei Ratten in hoher Dosis (70 mg/kg/Tag) während der Tage 5–20 der Trächtigkeit nur bei 6 %, so daß Auswirkungen auf den Präimplantationsembryo bzw. den Implantationsvorgang zu vermuten sind. Beim Menschen besteht möglicherweise eine Assoziation mit einer erhöhten Prävalenz für Inguinalhernien.

13.3 Pharmakokinetik

Morphin unterliegt nach oraler Applikation einem ausgeprägtem first-pass-Effekt. Die Bioverfügbarkeit beträgt nur 20–40 %. (Zur Resorption nach intramuskulärer, subkutaner, epiduraler, intrathekalen Applikation s. 13.4.)

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 und N-Demethylierung.

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Außerdem entstehen u. a. 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 der Morphinbase. Das Morphin-6-glucuronid ist biologisch wirksam. Eine verlängerte Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird auf diesen Metaboliten zurückgeführt.

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.

Morphin passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über, in der es in höheren Konzentrationen als im Plasma vorkommt (Milch/Plasma Ratio ca. 2,5). Effekte auf den Säugling sind nicht untersucht. Mit einer Kumulation muß gerechnet werden.

13.4 Bioverfügbarkeit

Nach subkutaner, intramuskulärer und intravenöser Applikation wird Morphin rasch resorbiert mit einer Bioverfügbarkeit von bis zu 100 %.

14. Sonstige Hinweise

Morphin hat ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch entwickeln sich Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko physischer und psychischer Abhängigkeit deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht verwendete Reste dieses Arzneimittels sollen beim Arzt oder Apotheker abgegeben werden.

Nicht über 25 °C aufbewahren.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Morphin Merck 10 mg:

10 Ampullen (1 ml).

Klinikpackung.

Morphin Merck 20 mg:

10 Ampullen (1 ml).

Klinikpackung.

18. Stand der Information

November 2000

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt

Bei medizin. Anfragen:
Telefon: (01 80) 2 22 76 00
Telefax: (0 61 51) 72 32 50

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf