

**Morphin HCl Trinklösung 1 mg/ml 30 ml**

**Arzneimittelfachinformation**

**Spezialherstellung**

Dieses Produkt wird von der Spital-Pharmazie Basel für spezielle Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten hergestellt.

Untersteht dem Bundesgesetz über Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe.

**Zusammensetzung**

*Wirkstoffe*

Morphinhydrochlorid-trihydrat PhEur

*Hilfsstoffe*

Paraben Konzentrat, darin enthalten:

Methyl-4-hydroxybenzoat PhEur

Propyl-4-hydroxybenzoat PhEur

Propylenglycol PhEur

Citronensäure-Monohydrat PhEur

Natriumcitrat PhEur

Natriummetabisulfit PhEur

Natriumedetat PhEur

Salzsäure

Gereinigtes Wasser PhEur

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Lösung, 1 ml enthält:

Morphinhydrochlorid-trihydrat PhEur 1 mg

(entspr. Morphin 0.76 mg)

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Mittelstarke bis starke Schmerzen bei ungenügender Wirksamkeit nicht-opioider Analgetika und/oder schwacher Opioide.

**Dosierung/Anwendung [5]**

1 ml enthält 1 mg Morphinhydrochlorid-trihydrat.

Die Dosierung muss der Stärke der Schmerzen und der Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Als Grundlage für die Dosisfindung gilt eine Einzelgabe von 0,2-0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 4-6 Stunden, als Reserve bis 0,2 mg/kg KG stündlich.

*Kinder < 1 Jahr*

Morphin darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht.

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Bis 2 Jahre (bis 12,5 kg)	Bis zu 2,5 mg (= 2,5 ml)	Bis zu 22,5 mg (= 22,5 ml)
2 - 6 Jahre (12,5 - 20 kg)	2,5 - 5 mg	15 - 30 mg
6 - 12 Jahre (20 - 40 kg)	5 - 10 mg	30 - 60 mg
12 - 16 Jahre (40 - 50 kg)	10 - 20 mg	60 - 120 mg
>16 Jahre und Erwachsene	10 - 60 mg (= 10 - 60 ml)	Bis 360 mg (= 360 ml)

**Kontraindikationen**

*Absolute Kontraindikationen*

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

*Relative Kontraindikation*

- Schockzustände mit Gefässdilatation, Blutdruckabfall, Minderdurchblutung innerer Organe
- Obstruktive Erkrankungen der Atemwege
- Atemdepression
- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen
- Schädel-Hirn-Trauma und erhöhter intrakranieller Druck

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

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

- Missbrauchsanamnese
- Geburt (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Kopfverletzungen und Erkrankungen mit erhöhtem Hirndruck
- Erkrankungen des epileptischen Formenkreises
- Schock
- Gallenwegserkrankungen
- akute Pankreatitis
- Obstruktive und entzündliche Zustände des Gastrointestinaltraktes
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Phäochromozytom
- Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss
- Cor pulmonale

## Morphin HCl Trinklösung 1 mg/ml 30 ml

## Arzneimittelfachinformation

- Hypothyreose
- Nebenniereninsuffizienz, Morbus Addison
- Hypotension bei Hypovolämie
- schwere Leberinsuffizienz
- schwere Niereninsuffizienz
- Langzeitbehandlung oder nicht bestimmungsgemässer Anwendung; diese können zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen.
- Gewährleistung einer sicheren Kontrazeption von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, aufgrund der mutagenen Eigenschaften von Morphin
- Allergische Prädispositionierung des Patienten, aufgrund der als Hilfsstoffe enthaltenen Parabene sowie des Natriummetabisulfits
- Co-Medikation mit MAO-Hemmer (siehe Interaktionen)

### Interaktionen

Bei gleichzeitiger Anwendung von zentraldämpfend wirkenden Stoffen wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Antihistaminika/ Antiemetika, anderen Opioiden und Alkohol kann es zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung kommen. Insbesondere Atemdepression, Sedierung, Hypotonie und Koma können auftreten.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung wie z.B. Psychopharmaka, Parkinsontherapeutika oder Antihistaminika können anticholinerge Nebenwirkungen des Morphins verstärken.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von partiellen Opioid-Agonisten können Entzugssymptome, wie abdominale Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Nasenausfluss, Tränenfluss, Angstzustände, Unruhe, Erhöhung der Körpertemperatur auftreten.

Bei der Vorbehandlung mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor Opioid-Anwendung sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen auf das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislaufsituation mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschliessen. Ein Sicherheitsabstand von 14 Tagen ist einzuhalten.

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt werden.

Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel beeinflussende Stoffe können, durch Hemmung des Abbaus von Morphin in der Leber, zu einer Erhöhung der Wirkung und Verlängerung der Wirkdauer des Morphins führen.

Unter Rifampicingabe werden erniedrigte Morphinplasmaspiegel beobachtet, da Rifampicin den Morphinabbau induziert. Der analgetische Effekt von Morphin unter Rifampicin kann daher ausbleiben.

### Schwangerschaft und Stillzeit [2]

#### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf Morphin HCl Trinklösung nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es gibt klare Hinweise auf Risiken für den menschlichen Fötus und das Neugeborene.

Morphin passiert die Plazentaschranke und kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Nach Behandlung der Mutter kann es beim Neugeborenen zu Entzugssymptomen, Atemdepression und Wachstumsverzögerung kommen.

#### Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma (M/P Quotient: 1.1-3.6). Dadurch können beim Säugling klinisch relevante Blutspiegel erreicht werden, daher ist vom Stillen abzuraten. Falls eine Anwendung jedoch notwendig scheint, soll diese möglichst nur kurzfristig erfolgen.

(M/P Quotient = Konzentration des Medikaments in der Milch/Konzentration des Medikaments im mütterlichen Plasma)

### Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Morphin hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Dies ist insbesondere zu Behandlungsbeginn, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol zu erwarten.

### Unerwünschte Wirkungen

Sehr häufig	≥ 10%
Häufig	≥ 1% - < 10%
Gelegentlich	≥ 0.1% - < 1%
Selten	≥ 0.01% - < 0.1%
Sehr selten	< 0.01%, einschliesslich Einzelfälle

#### Kardiovaskuläre Effekte

selten: Bradykardie, Hypotonie, Hypertonie, Herzklopfen, Synkope

#### Haut, allergische Effekte

Häufig: Ausschlag, Schwitzen

## Morphin HCl Trinklösung 1 mg/ml 30 ml

## Arzneimittelfachinformation

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus, Exantheme, Ödeme

Selten: Gesichtsrötung, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen

### *Endokrine/metabolische Effekte*

#### *Gastrointestinale Effekte*

Sehr häufig: Obstipation, Nausea und Erbrechen vor allem zu Beginn der Therapie

Häufig: Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen (Spasmen der glatten Muskulatur)

#### *Urogenitalsystem*

gelegentlich: Störungen bei der Blasenentleerung, Spasmen der Harnwege, Amenorrhoe, Abnahme von Libido und Potenz

#### *Leber und Galle*

gelegentlich: Spasmen der Gallenwege

sehr selten: Erhöhung der Leberenzyme

#### *Bewegungsapparat*

Sehr selten: Muskelspasmen

#### *Zentralnervensystem*

Sehr häufig: Verwirrung, Benommenheit, Kopfschmerzen

Häufig: Sedierung, Stimmungsveränderungen (Depression, Dysphorie, Erregungszustände, Ruhelosigkeit), Schlaflosigkeit, Veränderung der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit

Gelegentlich: Schwindel, Halluzinationen, Unwohlsein, Parästhesien, Entzugssyndrom, Sehstörungen

Häufig: Schüttelfrost

#### *Respirationstrakt*

Häufig: Bronchospasmen, verminderter Husten, Atemdepression

Sehr selten: Dyspnoe

## Überdosierung

### *Symptome*

Eine akute Morphin-Überdosierung äussert sich durch die Trias: Atemdepression, Hypotension, und Koma. Geringfügige Überdosierung verursacht Nausea und Erbrechen, Tremor, Miosis, Dysphorie, Hypothermie, Hypotension, Konfusion und Sedierung.

### *Therapie*

Wichtig ist, dass die Atemwege freigehalten werden und die Atmung entsprechend unterstützt und kontrolliert wird. Je nach Schweregrad der Überdosierung: Erwachsene: 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid i.v., i.m. oder s.c., Kinder 0,01 mg/kg KG i.v.. Falls notwendig 2-3 mal jeweils nach 2-3

Minuten wiederholen (siehe entsprechende Fachinformation). 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.

## Eigenschaften / Wirkungen

ATC-Code: N02AA01

### *Wirkungsmechanismus*

Morphin ist ein Opiat-Rezeptor-Agonist mit höchster Affinität gegenüber dem  $\mu$ -Rezeptortypus und geringerer Affinität gegenüber  $\kappa$ -Rezeptoren. Über die im ZNS und in der Peripherie liegenden Rezeptoren entfaltet Morphin seine supraspinale ( $\mu$ ) und spinale ( $\kappa$ ) analgetische und schmerzdistanzierende Wirkung.

### *Pharmakodynamik*

Neben der Analgesie wirkt Morphin sedierend, atemdepressiv, antitussiv und emetisch bzw. antiemetisch (Späteeffekt), was damit zusammenhängt, dass das Opiat Effekte auf verschiedene Zentren des Gehirns zeigt. Die neuromuskuläre Wirksamkeit zeigt sich in Obstipation, gesteigertem Tonus der Gallenwegs-, und Harnblasenmuskulatur. Es kann zum vermehrten Verschluss des Pylorus (Magenentleerung verzögert) kommen. Darüber hinaus werden verschiedene Hormonsysteme beeinflusst. Dies betrifft Kortikosteroide, Sexualhormone, Prolactin und ADH. Morphin kann Mediatorfreisetzung (Histamin) und damit bei prädispositionierten Patienten eine allergische Symptomatik, wie z.B. Bronchospasmus auslösen. [3]

## Pharmakokinetik

### *Absorption*

Morphin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Der Wirkeintritt erfolgt nach 30–90 Minuten, die Wirkdauer beträgt ca. 4-6 Stunden [3]. Die geringe absolute orale Bioverfügbarkeit (20-40%) ist auf einen ausgeprägten first-pass-Effekt zurückzuführen.

### *Distribution*

Das Verteilungsvolumen von Morphin beträgt 3-4 L/kg KG. Hohe Gewebekonzentrationen findet man in der Leber, der Niere, im Gastrointestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Proteinbindung im Plasma beträgt ca. 35%.

## Morphin HCl Trinklösung 1 mg/ml 30 ml

## Arzneimittelfachinformation

### *Metabolismus*

Morphin wird hepatisch metabolisiert. Hauptmetabolit ist Morphin-3-Glucuronid (nicht analgetisch wirksam). In geringer Menge werden Morphin-6-Glucuronid (stärker und länger wirksam sowie primär renal ausgeschieden, deshalb Akkumulationsgefahr und Opioid-Toxizität bei Patienten mit Niereninsuffizienz) und Normorphin gebildet.

### *Elimination*

Die Halbwertszeit von Morphin im Plasma beträgt 2-4 Stunden, die totale Plasma-Clearance 15-30 ml/min/kg KG. Die Ausscheidung von Morphin erfolgt über die Galle mit anschliessender Sekretion in den Dünndarm. Der Arzneistoff folgt dem enterohepatischen Kreislauf, die finale Exkretion erfolgt neben der Galle (7-10% in den Fäzes) über die Nieren.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Geriatrische Patienten:*

Der Morphin-Metabolismus kann verlangsamt sein, so dass höhere Maximalkonzentrationen und längere Halbwertszeiten resultieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosiseinstellung vorsichtiger erfolgt und längere Dosisintervalle zu wählen sind.

#### *Neugeborene/Kinder:*

Bei Neugeborenen ist die Elimination stark vermindert und liegt bei 5 ml/min/kg KG. Die Morphin-Clearance von Kleinkindern zwischen dem 6. und 30. Lebensmonat erreicht Werte wie bei Erwachsenen. In jedem Fall ist eine Dosistitration notwendig wegen hoher interindividueller Unterschiede.

#### *Leber- oder Niereninsuffizienz*

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

Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 30-50 ml/min sollte 75% der normalen Dosis verabreicht werden. Eine Veränderung der Dosisintervalle ist nicht erforderlich [1]. Bei einer glomerulären Filtrationsrate geringer als 30ml/min ist Morphin, gemäss Leitlinie zur Schmerztherapie des USB, kontraindiziert [4].

### **Präklinische Daten**

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf die Keimzellen ausübt. Aufgrund der Ergebnisse

mehrerer Mutagenitätstests ist Morphin als mutagen wirkende Substanz anzusehen. Eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden. Langzeitstudien am Tier auf ein kanzerogenes Potenzial von Morphin liegen nicht vor.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Haltbarkeit*

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden. Nach Anbruch ist die Lösung 6 Monate haltbar.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) und vor Licht geschützt lagern.

#### *Hinweise für die Handhabung*

Die Entnahme der Lösung erfolgt mit dem Oraldispenser; dieser ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Je nach Befüllungsgrad beträgt das entnehmbare Volumen 27 bis 33 ml für die 30 ml Flasche. Ausserdem kann ein nicht entnehmbares Restvolumen in der Flasche verbleiben.

Die leeren Flaschen, die ggf. ein nicht entnehmbares Restvolumen enthalten, können wie Altmedikamente entsorgt werden.

#### *Hinweise zum Alkoholgehalt*

Nicht enthalten

### **Zulassungsvermerk**

Entfällt

### **Packungen**

Morphin HCl Trinklösung 1 mg/ml 30 ml  
Abgabekategorie A

### **Hersteller/ Vertrieb**

Spital-Pharmazie USB/4031 Basel

### **Stand der Information**

September 2017

Auf Anfrage gibt die Spital-Pharmazie gerne über die zur Erstellung verwendete Literatur Auskunft.

**Diese Fachinformation darf ohne ausdrückliche Genehmigung des Autors nicht kopiert und in andere Websites oder Medien übernommen werden.**