

# Morphin HCl «Bichsel» 0,2 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 10 mg/ml

Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG

Untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe

## Zusammensetzung

**Wirkstoff:** Morphini hydrochloridum trihydricum.

**Hilfsstoffe:** Natrii chloridum, Aqua ad iniectabilia.

## Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Ampulle à 10 ml (0,2 mg/ml) enthält: 2 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 1,52 mg).

1 Ampulle à 10 ml (0,4 mg/ml) enthält: 4 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 3,04 mg).

1 Ampulle à 10 ml (0,5 mg/ml) enthält: 5 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 3,8 mg).

1 Ampulle à 1 ml (1 mg/ml) enthält: 1 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 0,76 mg).

1 Ampulle à 5 ml (1 mg/ml) enthält: 5 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 3,8 mg).

1 Stechampulle à 20 ml (2 mg/ml) enthält: 40 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 30,4 mg).

1 Ampulle à 1 ml (10 mg/ml) enthält: 10 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 7,6 mg).

1 Ampulle à 10 ml (10 mg/ml) enthält: 100 mg Morphini hydrochloridum trihydricum (corresp. Morphinum 76 mg).

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

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

## Dosierung/Anwendung

Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen, der vorausgegangenen analgetischen Therapie und dem Alter des Patienten. Besonders bei der i.v.-Injektion ist das Risiko einer Atemdepression zu berücksichtigen. Die Verabreichung muss langsam erfolgen. Mittel zur Behandlung einer Überdosierung (Beatmungsbereitschaft, Naloxon) sollen griffbereit sein!

### Erwachsene

#### Akuter Schmerz

s.c.: 10 mg pro 70 kg KG alle 4–6 Stunden, mit individuellen Variationen zwischen 5–20 mg.

i.v.: Alle 5 Minuten 2,5 mg bis Schmerzkontrolle erreicht ist. Verabreichung durch langsame Injektion.

**Kontinuierliche Infusion:** 5 bis 15 mg als Ladedosis über 30 Minuten, anschliessend 2,5 bis 5 mg pro Stunde.

**Pumpengesteuerte Analgesie:** 1,0 bis 1,5 mg, Intervall: 5 bis 15 Minuten.

i.m.: 5 bis 15 mg alle 2 bis 4 Stunden.

#### Chronischer Schmerz

i.v./i.m.: 10 bis 100 mg alle 2 bis 4 Stunden.

**Kontinuierliche Infusion:** 5 bis 200 mg pro Stunde.

#### Prämedikation in der Chirurgie

5 bis 15 mg i.m. mindestens 1 Stunde vor Operationsbeginn.

5 bis 10 mg i.v. weniger als 1 Stunde vor Operationsbeginn.

#### Sedation mit gleichzeitiger Schmerzbekämpfung

1,25 bis 10 mg als i.v. Bolus bzw. pro Stunde über eine kontinuierliche Infusion.

#### Intraspinale Dosierung

5 mg als Initialdosis zur epiduralen Injektion. Bei ungenügender Schmerzhemmung nach einer Stunde können weitere Dosen von 1 bis 2 mg bis zu 10 mg pro 24 Stunden gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis zur epiduralen Infusion beträgt 2 bis 4 mg pro 24 Stunden und kann bei Bedarf um 1 bis 2 mg ergänzt werden.

### *Kinder*

Bei *Neugeborenen* mit Atmungshilfe können 10 µg pro kg KG als Infusion in 1 Stunde gegeben werden; maximal 15 µg pro kg KG pro Stunde. An spontan atmende Neugeborene soll Morphin nur unter Intensivüberwachung verabreicht werden. 5–7 µg pro kg KG pro Stunde erlaubt Schmerzfreiheit ohne Atemdepression. Diese Dosierungen gelten bis zum Alter von *5–6 Monaten*. *Ab diesem Alter* werden 10–30 µg pro kg KG und Stunde empfohlen. Eine Ladedosis von 100–200 µg pro kg KG mit Bolus-Folge-Injektionen von 50 bis 100 µg pro kg alle 4 Stunden kann eingesetzt werden. Zur Kurzzeit-Analgesie eignet sich eine Injektion von 100–200 µg pro kg KG intramuskulär gespritzt.

Für die epidurale Anwendung gelten folgende Dosierungen: kaudaler Epiduralblock 100 µg/kg; thorakaler und lumbaler Block 50 µg/kg, intrathekale Anwendung 20–30 µg pro kg.

### **Kontraindikationen**

Atemdepression, schwere chronische obstruktive Atemwegserkrankungen, paralytischer Ileus, akutes Abdomen-Syndrom unbekannter Genese, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Gehirntrauma und intrakranielle Hypertension, Gallenkolik, akute Alkoholvergiftung, Morphin-Überempfindlichkeit, Schwangerschaft.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Bei der Applikation von hohen Morphin-Dosen müssen Atmung und Blutdruck überwacht werden. Bei älteren Patienten nimmt die Morphin-Clearance ab und die Plasmahalbwertszeit steigt.

Vorsicht bei Leber- und Niereninsuffizienz, Hypotonie, epileptischen Patienten, Prostatahypertrophie, Hypothyreoidismus, Schock, Fieberzuständen, Herzinsuffizienz, Obstipation, Pankreatitis, eingeschränkter Atmung.

Morphin sollte während der Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen nur mit grösster Vorsicht angewendet werden.

Morphin kann bei Langzeittherapie eine physische und psychische Abhängigkeit verursachen. Auf eine mögliche Maskierung von Hirndruck-Symptomen ist zu achten.

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

### **Interaktionen**

MAO-Hemmer erhöhen die Aktivität von Morphin und anderen opioiden Medikamenten. Morphin sollte während der Behandlung mit MAO-Hemmern oder innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen nur mit grösster Vorsicht angewendet werden. Phenothiazine erhöhen den depressiven Effekt von Morphin und können eine schwere Hypotension hervorrufen; Hypnotika und Neuroleptika, Alkohol, Benzodiazepine und Muskelrelaxantien erhöhen den atemdepressiven Effekt von Morphin. Morphin schwächt den Effekt von Diuretika durch das Ausschütten des antidiuretischen Hormons ab.

Trizyklische Antidepressiva unterstützen den analgetischen Effekt von Morphin bei der Behandlung von Krebspatienten.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Mehrere Tests haben gezeigt, dass Morphin das Erbgut verändern kann; eine solche Wirkung muss auch auf das Erbgut von Menschen angenommen werden. Daher sollte Morphin Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

Während der Schwangerschaft darf Morphin HCl «Bichsel» nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es gibt klare Hinweise für Risiken des menschlichen Föten und des Neugeborenen.

Beim Neugeborenen kann es zu Atemdepressionen führen. Wenn Morphin über längere Zeit oder in hohen Dosen in der Schwangerschaft verabreicht wird, können sich eine Abhängigkeit und Entzugserscheinungen beim Neugeborenen entwickeln.

Morphin kann vor und nach der Geburt gegeben, die Fähigkeit der Gebärmutter, sich zusammenzuziehen, hemmen.

Morphin geht in die Muttermilch über. Vom Stillen ist dringend abzuraten, da die Effekte auf den Säugling nicht untersucht sind.

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

Morphin kann Benommenheit und Sedation auslösen. Auf das Bedienen von Fahrzeugen und

Maschinen muss verzichtet werden.

### ***Unerwünschte Wirkungen***

Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1'000, <1/100), selten (>1/10'000, <1/1'000), sehr selten (<1/10'000).

Die symptomatischen unerwünschten Wirkungen kommen durch die Besetzung der Opiatrezeptoren im ZNS und in der Peripherie zustande.

#### *Neoplasmen*

Bei Patienten mit Phäochromozytom kann Morphin über die Freisetzung von endogenem Histamin und die damit verbundene Freisetzung von Catecholaminen eine hypertensive Krise auslösen.

#### *Immunsystem*

*Gelegentlich* Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hauterscheinungen, *selten* anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen.

#### *Endokrine Störungen*

Anregung der Prolaktin-Freisetzung. Morphin kann eine Hyperglykämie verursachen.

Syndrom einer inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Das Syndrom geht aufgrund einer verminderten Ausscheidung mit einer Hyponatriämie einher (Überwachen der Elektrolyte kann nötig sein).

#### *Psychiatrische Störungen*

Verwirrung, Stimmungsveränderungen (Euphorie, Depression, Dysphorie, Erregungszustände, Ruhelosigkeit), Halluzinationen, Entzugssyndrom.

#### *Nervensystem*

Sedierung, *häufig* Kopfschmerzen, Schwindel, Atemdepression, Unwohlsein, Parästhesie, Krampfanfälle, Geruchssinnveränderungen, Schüttelfrost.

Morphin kann zu einer Steigerung des Hirndrucks führen.

#### *Augen*

Sehstörungen. Miosis. Mydriasis (bei zunehmender Hypoxie).

#### *Ohr und Innenohr*

*Häufig* Schwindel.

#### *Herz und Gefässe*

*Häufig*: Bradykardie, Herzklopfen, Orthostase.

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

#### *Atmungsorgane*

Atemdepression durch Hemmung des Atemzentrums. Hohe Dosen Morphin können zum Tode durch Atemstillstand führen. Bronchospasmen, verminderter Husten.

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

#### *Gastrointestinale Störungen*

Obstipation ist eine sehr häufige opiattypische Nebenwirkung. Ernährungsbezogene und/oder medikamentöse, prophylaktische Massnahmen (Laxantien) werden empfohlen.

Nausea und Erbrechen können *sehr häufig* zu Beginn der Therapie auftreten, verschwinden aber zumeist nach einigen Tagen spontan. In gewissen Fällen kann initial die Gabe eines Antiemetikums angezeigt sein.

Koliken, Bauchschmerzen, Anorexie und Dyspepsie können auftreten.

#### *Leber und Galle*

Spasmen der Gallenwege.

#### *Haut*

*Häufig*: Schwitzen, Pruritus.

Erröten, Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Hauterscheinungen (Urtikaria, Pruritus) durch Histaminfreisetzung, Mundtrockenheit.

### *Muskelskelettsystem*

Muskelspasmen. Muskelstarre bei hohen Dosen.

### *Nieren und Harnwege*

Störungen bei der Blasenentleerung, Harnverhalt, Spasmen der Harnwege.

### *Obstetrik*

Wenn Morphin vor bzw. während der Geburt gegeben wird, kann es zu Atemdepression beim Neugeborenen führen.

### *Reproduktionssystem*

Amenorrhö. Abnahme der Libido, Impotenz.

Morphin kann vor und nach der Geburt gegeben, die Fähigkeit der Gebärmutter, sich zusammenzuziehen, hemmen.

### *Reaktionen an der Applikationsstelle*

Kontaktdermatitis sowie Schmerzen und Irritationen an der Einstickstelle können auftreten.

### *Untersuchungen*

Morphin kann zu einem Anstieg von GOT und GPT im Serum führen.

Die Behandlung eines Spasmus des Oddi-Sphinkter mit Morphin kann nachträglich zu einer Erhöhung der Serum-Amylase führen.

### *Sonstige unerwünschte Wirkungen*

Morphin kann bei der Langzeittherapie eine physische und psychische Abhängigkeit verursachen.

Entzugssymptome bei Patienten, die unter langer Morphin-Therapie gestanden sind: Schweissausbrüche, Tachykardie, Nausea, Erbrechen, Piloerektion, Krämpfe, Muskelzittern, Weinkrämpfe, Niesen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Diarrhö mit Dehydratation, Anstieg der Körpertemperatur, vasomotorische Störungen.

### **Überdosierung**

Hauptsächliche klinische Anzeichen einer akuten Morphin-Überdosierung sind die Atemdepression bis zum Atemstillstand, Koma, Hypotension. Eine geringfügige Überdosierung verursacht Nausea und Erbrechen, Tremor, Miosis, Dysphorie, Hypothermie, Hypotension, Konfusion und Sedation.

Medizinische Massnahmen zur Behandlung der Morphin-Überdosierung sind die Überwachung der Atmung (mit Bereitstellung von Atmungshilfen) und die i.v. Applikation von Naloxon: initial 0,4 mg mit Wiederholung alle 1 bis 2 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 1,2 bis 1,6 mg. 1- bis 2-stündliche Wiederholung der Naloxon-Therapie.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein kompetitiver Opiat-Rezeptor-Agonist mit hoher Affinität gegenüber  $\mu$ - und geringerer Affinität gegenüber  $\kappa$ -Rezeptoren. Über die im ZNS liegenden Rezeptoren entfaltet Morphin seine supraspinale und spinale analgetische Wirkung. Die Rezeptorbindung verursacht eine Modifikation der Freisetzung der Mediatoren der efferenten Wege. Die Opiatrezeptoren sind auf verschiedenen Ebenen des ZNS, aber auch an verschiedenen peripheren Organen lokalisiert.

### **Pharmakokinetik**

Nach subkutaner und intramuskulärer Injektion wird Morphin sofort ins Blut absorbiert und die Bioverfügbarkeit ist praktisch 100%. Der maximale analgetische Effekt wird nach i.v. Verabreichung innerhalb von 20 Minuten, nach i.m. Verabreichung nach 30 bis 60 Minuten und nach s.c. Verabreichung nach 45 bis 90 Minuten erreicht.

Der grösste Teil einer Dosis wird in der Leber in die aktiven Metabolite Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid überführt. Andere aktive Metabolite umfassen Normorphin, Codein und weitere. Die Substanz wird vor allem in die Nieren, Leber, Lunge und in kleinerer Menge ins Gehirn und die Muskulatur verteilt. Morphin und die glucuronidierten Metabolite überwinden die Bluthirnschranke, die Plazenta und gelangen in die Muttermilch.

Etwa 35% einer Dosis werden an Proteine gebunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 1–5 Stunden. 90% einer Gabe werden hauptsächlich als Konjugate über den Urin ausgeschieden. 10% werden evtl. über die Galle in die Fäzes ausgeschieden.

90% einer Morphindosis sind nach 24 Stunden eliminiert; im Urin finden sich noch bis 48 Stunden Spuren.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

Kinder: die Pharmakokinetik verläuft ähnlich wie beim Erwachsenen; die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei beiden ca. 2 Stunden nach intravenöser Gabe.

Bei Neugeborenen sind alle pharmakokinetischen Daten verändert, was spezielle Dosierungen verlangt.

Bei älteren Patienten ist das Verteilungsvolumen im Steady-State und die Plasma-Clearance herabgesetzt.

### **Präklinische Daten**

#### *Mutagenese und tumorerzeugendes Potential*

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 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 liegen nicht vor.

#### *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 Vertebraverwachsungen 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.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Inkompatibilitäten*

Morphinhydrochlorid ist empfindlich für pH-Schwankungen und fällt aus im alkalischen Milieu. Die Substanz ist inkompatibel mit Aminophyllin, Barbituraten (Na-Salze), Phenytoin, Acyclovir (-Na), Fluorouracil, Furosemid, Natriumheparinat (mit höher konzentrierten Morphinlösungen als 5 mg/ml), Pethidinhydrochlorid, Promethazinhydrochlorid, Tetrazyklinen.

#### *Haltbarkeit*

Verfalldatum beachten. Morphin HCl «Bichsel» Injektionslösungen enthalten keine Konservierungsmittel. Nach Anbruch der Ampulle/Stechampulle ist die Restlösung zu vernichten.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Morphin HCl «Bichsel» 2 mg/ml: Im Kühlschrank (2–8 °C) und lichtgeschützt aufbewahren.

Morphin HCl «Bichsel» 0,2 mg/ml, 0,4 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml und 10 mg/ml: Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und lichtgeschützt aufbewahren.

### **Zulassungsnummer**

53571 (Swissmedic).

### **Packungen**

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 0,2 mg/ml Amp 10× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 0,2 mg/ml Amp 100× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 0,4 mg/ml Amp 10× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 0,4 mg/ml Amp 100× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 0,5 mg/ml Amp 10× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 0,5 mg/ml Amp 100× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 1 mg/ml Amp 10× 1 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 1 mg/ml Amp 100× 1 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 1 mg/ml Amp 10× 5 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 1 mg/ml Amp 100× 5 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 2 mg/ml Durchstfl 10× 20 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 10 mg/ml Amp 10× 1 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 10 mg/ml Amp 100× 1 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 10 mg/ml Amp 10× 10 ml (A+)

Morphin HCl «Bichsel» Inj Lös 10 mg/ml Amp 100× 10 ml (A+)

**Zulassungsinhaberin**

Laboratorium und Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG, 3800 Interlaken.

**Herstellerin**

Laboratorium und Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG, 3800 Interlaken.

**Stand der Information**

Juli 2010.