



# MSR 10/20/30 mg Mundipharma® Zäpfchen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MSR 10 mg Mundipharma® Zäpfchen  
MSR 20 mg Mundipharma® Zäpfchen  
MSR 30 mg Mundipharma® Zäpfchen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat

1 Zäpfchen MSR 10 mg Mundipharma enthält 10 mg Morphinsulfat entsprechend 7,5 mg Morphin.

1 Zäpfchen MSR 20 mg Mundipharma enthält 20 mg Morphinsulfat entsprechend 15,0 mg Morphin.

1 Zäpfchen MSR 30 mg Mundipharma enthält 30 mg Morphinsulfat entsprechend 22,5 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

MSR 10/20/30 mg Mundipharma sind weiße Zäpfchen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung von MSR 10/20/30 mg Mundipharma muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Der empfohlene Bereich der Einzel- und Tagesdosen für Kinder und Erwachsene ist in den folgenden Tabellen angegeben auf der Grundlage einer Einzelgabe 0,2 bis 0,3 mg Morphinsulfat/kg Körpergewicht.

Die Einzeldosen können bei nachlassender Wirkung nach 4–6 Stunden wiederholt werden. Die maximalen Tagesdosen sollten das 4–6fache der Einzeldosen nicht überschreiten.

Sind höhere Tagesdosen erforderlich, sind bei der Anwendung andere entsprechend geeignete Wirkstoffstärken alternativ oder in Kombination mit MSR 10/20/30 mg Mundipharma einzubeziehen.

#### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll MSR 10/20/30 mg Mundipharma besonders vorsichtig dosiert werden.

#### Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichem 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 Zäpfchen MSR 10 mg Mundipharma

Für Kinder unter 6 Jahren ist MSR 10 mg Mundipharma im Allgemeinen nicht geeig-

##### Für Zäpfchen MSR 10 mg Mundipharma

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtosis
Kinder 6–12 Jahre	1 Zäpfchen entsprechend 10 mg Morphinsulfat	Bis 6 Zäpfchen entsprechend 60 mg Morphinsulfat
Jugendliche über 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Zäpfchen entsprechend 10–20 mg Morphinsulfat	Bis 12 Zäpfchen entsprechend bis zu 120 mg Morphinsulfat

##### Für Zäpfchen MSR 20 mg Mundipharma

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtosis
Jugendliche über 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Zäpfchen entsprechend 20–40 mg Morphinsulfat	Bis 12 Zäpfchen entsprechend bis zu 240 mg Morphinsulfat

##### Für Zäpfchen MSR 30 mg Mundipharma

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtosis
Jugendliche über 12 Jahre und Erwachsene	1–2 Zäpfchen entsprechend 30–60 mg Morphinsulfat	Bis 12 Zäpfchen entsprechend bis zu 360 mg Morphinsulfat

net, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von MSR 10 mg Mundipharma bei Kindern unter 6 Jahren keine ausreichenden Erfahrungen vor.

##### Für Zäpfchen MSR 20/30 mg Mundipharma

Für Kinder unter 12 Jahren ist MSR 20/30 mg Mundipharma im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von MSR 20/30 mg Mundipharma bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichenden 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.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzstillend 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 Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit können die Zäpfchen in der Hand erwärmt oder kurz in heißes Wasser getaucht werden.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit von den Schmerzbeschwerden.

MSR 10/20/30 mg Mundipharma sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit MSR 10/20/30 mg Mundipharma erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in

kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiterbesteht. 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ileus,
- Akutem Abdomen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine 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.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

**Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:**

Die gleichzeitige Anwendung von MSR 10/20/30 mg Mundipharma und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte eine gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten sein, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, MSR 10/20/30 mg Mundipharma gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

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

**Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)**

Bei längerfristiger Anwendung von MSR 10/20/30 mg Mundipharma kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit dem Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von MSR 10/20/30 mg Mundipharma kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom) auftreten. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform verringert werden. Wenn die Therapie mit Morphin nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

Morphin besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotential und kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie MSR 10/20/30 mg Mundipharma entwickeln. Daher ist MSR 10/20/30 mg Mundipharma bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

MSR 10/20/30 mg Mundipharma ist prä- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intra-abdominelle 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.

**Nebenniereninsuffizienz**

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Ersatztherapie mit Glukokortikoiden 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.

**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.

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

Die Anwendung von MSR 10/20/30 mg Mundipharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

**Sedativa und andere zentral dämpfend wirkende Arzneimittel**

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquillizer/Anxiolytika, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opiode oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, starken Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas oder tödlichen Ausgangs. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Par-

kinson) 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 (siehe Abschnitt 4.4).

**Hinweis:**

Bei gleichzeitiger Anwendung von MSR 10/20/30 mg Mundipharma und Kondomen aus Latex kann es wegen des Bestandteils Hartfett zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Fertilität**

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

**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.

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.

**Entbindung**

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.



# MSR 10/20/30 mg Mundipharma® Zäpfchen

## 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 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:

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

### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig Überempfindlichkeitsreaktionen  
Nicht bekannt Anaphylaktische oder 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 verminderte Libido  
Nicht bekannt Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4)

### 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, Doppelsehen, 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 Gastrointestinaltrakts

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-Behandlung 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 Hyperhidrosis, Urticaria, 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

Sehr selten Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom (Abstinenzsyndrom), Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### 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 Opioidantagonisten 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.

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 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. 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 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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid  
ATC-Code: N02AA01

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

#### Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillisierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteeffekt) 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 Sphinkter im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urticaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus.

Endokrines System siehe Abschnitt 4.4.

*In-vitro*- und Tierstudien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioiden, wie

Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Morphin wird nach rektaler Applikation relativ rasch resorbiert unter Umgehung des First-Pass-Effekts. Die systemische Verfügbarkeit ist leicht erhöht gegenüber oraler Applikation. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 30 bis 60 Minuten 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.-Einzeldosis 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-Glukuryltransferase und N-Demethylierung.

#### Biotransformation

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 hydroxiliertes 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 tumorerezeugendes 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

Hartfett

### 6.2 Inkompatibilitäten

Zu der Inkompatibilität des Bestandteils Hartfett mit Produkten aus Latex (z. B. Kondomen) siehe Hinweis unter Abschnitt 4.5.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Polyethylen beschichtete PVC-Folie.

#### Packungsgrößen:

MSR 10/30 mg Mundipharma – 30 Zäpfchen,  
MSR 20 mg Mundipharma – 10 und 30 Zäpfchen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH  
De-Saint-Exupéry-Straße 10  
60549 Frankfurt am Main  
Telefon: (0 69) 506029-000  
Telefax: (0 69) 506029-201

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

MSR 10 mg Mundipharma – 30760.00.00  
MSR 20 mg Mundipharma – 30760.01.00  
MSR 30 mg Mundipharma – 30760.02.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung  
MSR 10/20/30 mg Mundipharma –  
28. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
MSR 10/20/30 mg Mundipharma –  
16. August 2001



# MSR 10/20/30 mg Mundipharma® Zäpfchen

## 10. STAND DER INFORMATION

10.2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

---

Mundipharma Service für Fragen zum Prä-

parat und zur Therapie:

- gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: [medinfo@mundipharma.de](mailto:medinfo@mundipharma.de)
- Internet: <http://www.mundipharma.de>