

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Morphin-HCl Krewel® 10 mg Retardtablett  
 Morphin-HCl Krewel® 30 mg Retardtablett  
 Morphin-HCl Krewel® 60 mg Retardtablett  
 Morphin-HCl Krewel® 100 mg Retardtablett  
 Morphin-HCl Krewel® 200 mg Retardtablett

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Morphin-HCl Krewel® 10 mg Retardtablett:**

1 Retardtablette enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O entsprechend 7,59 mg Morphin.

**Morphin-HCl Krewel® 30 mg Retardtablett:**

1 Retardtablette enthält 30 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O entsprechend 22,78 mg Morphin.

**Morphin-HCl Krewel® 60 mg Retardtablett:**

1 Retardtablette enthält 60 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O entsprechend 45,55 mg Morphin.

**Morphin-HCl Krewel® 100 mg Retardtablett:**

1 Retardtablette enthält 100 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O entsprechend 75,92 mg Morphin.

**Morphin-HCl Krewel® 200 mg Retardtablett:**

1 Retardtablette enthält 200 mg Morphinhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O entsprechend 151,84 mg Morphin.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:****Morphin-HCl Krewel® 10 mg Retardtablett:**

Lactose-Monohydrat: 8 mg pro Tablette.

**Morphin-HCl Krewel® 30 mg Retardtablett:**

Lactose-Monohydrat: 24,74 mg pro Tablette.

**Morphin-HCl Krewel® 60 mg Retardtablett:**

Lactose-Monohydrat: 49,48 mg pro Tablette.  
 Farbstoff Gelborange S (E 110): 0,00128 mg pro Tablette.

**Morphin-HCl Krewel® 100 mg Retardtablett:**

Lactose-Monohydrat: 82,20 mg pro Tablette.  
 Farbstoff Gelborange S (E 110): 0,0332 mg pro Tablette.

**Morphin-HCl Krewel® 200 mg Retardtablett:**

Lactose-Monohydrat: 164,40 mg pro Tablette.  
 Farbstoff Ponceau 4R (E 124): 0,0475–0,0625 mg pro Tablette.  
 Farbstoff Gelborange S (E 110): 0,0250–0,0300 mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablett

10 mg: Weiße Tabletten, rund und bikonvex.  
 30 mg: Blaugrüne Tabletten, rund und bikonvex.

60 mg: Gelbe Tabletten, rund und bikonvex.  
 100 mg: Gelborange Tabletten, rund und bikonvex.

200 mg: Rote Tabletten, rund und bikonvex.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur langfristigen Linderung starker und stärkster Schmerzen (z. B. Tumorschmerzen), die mit anderen Analgetika nicht zu beherrschen sind.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Initial wird die Behandlung mit einem sofort freisetzenen Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die gleiche Tagesdosis Morphin-HCl Krewel® Retardtablett umgestellt. Durchbruchschmerzen sind mit einer sofort freisetzenen Darreichungsform von Morphin zu behandeln.

Morphin-HCl Krewel® Retardtablett sollen in einem 12-Stunden-Intervall eingenommen werden. Die Dosierung ist an die Stärke der Schmerzen, das Alter des Patienten und dessen bisherigen erforderlichen Bedarf an Analgetika anzupassen.

**Dosierung****Kinder:**

Die Einnahme von Morphin-HCl Krewel® Retardtablett wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Die Gabe von Morphin ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert.

**Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:** Patienten mit starken Schmerzen erhalten im Regelfall initial 10–30 mg Morphinhydrochlorid alle 12 Stunden, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht (unter 70 kg) eine niedrige Initialdosis benötigen.

Bei sich verstärkender Schmerzsymptomatik ist eine höhere Morphindosis erforderlich. Individuell optimal eingestellt ist die Dosierung dann, wenn ohne oder mit vertretbaren Nebenwirkungen für die Dauer von 12 Stunden Schmerzlinderung erzielt wird.

Morphin-HCl Krewel® 200 mg Retardtablett eignen sich normalerweise vor allem zur Linderung von Tumorschmerzen bei Patienten, die Morphin vertragen und eine tägliche Dosis von über 200 mg Morphin benötigen.

Bei Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf Morphin-HCl Krewel® Retardtablett umgestellt werden, sollte unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit zurückhaltend dosiert werden, d. h. der Tages-Morphinbedarf sollte nicht überschätzt werden.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

Es ist Vorsicht geboten und die Anfangsdosis sollte reduziert werden.

**Art der Anwendung:**

Die Retardtablett sind unzerkaut mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit einzunehmen.

Die Retardtablett dürfen vor der Einnahme weder geteilt noch aufgelöst werden, da es dadurch zu einer Beschädigung des Retardsystems und damit zur raschen Freisetzung von Morphin mit der Gefahr schwerer Nebenwirkungen bis zur letalen Überdosierung kommt.

**Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung**

Vor Beginn der Behandlung mit Morphin-HCl Krewel® Retardtablett sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Morphin-HCl Krewel® Retardtablett nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Behandlungsdauer**

Morphin-HCl Krewel® Retardtablett sollten nicht länger als notwendig angewendet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Atemdepression,
- Sekretstau,
- obstruktive Atemwegserkrankungen,
- Krampfleiden oder Kopfverletzungen,
- paralytischer Ileus,
- akutes Abdomen oder verzögerte Magenentleerung,
- akute Lebererkrankung,
- alkohol- oder hypnotikabedingte Unruhezustände,
- Kinder < 1 Jahr.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Das Hauptrisiko einer zu hohen Opioid-Dosis ist Atemdepression.

Morphin-HCl Krewel® Retardtablett müssen mit Vorsicht eingenommen werden bei älteren Patienten und Patienten mit

- eingeschränkter Atemfunktion,
- eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion,
- Herzinsuffizienz,
- Opiatabhängigkeit,
- erhöhtem Hirndruck,
- Hypotonie mit Hypovolämie,
- Bewusstseinsstörungen,
- Gallenwegserkrankungen,
- Gallen- oder Harnwegskolik,
- Pankreatitis,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie,
- Phäochromozytom (Tumor des Nebennierenmarks).

#### Schlafbezogene Atemstörung:

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

#### Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen:

In Verbindung mit Morphinbehandlung wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, berichtet. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von AGEP informiert und darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls bei ihnen solche Symptome auftreten.

Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Hautreaktionen hinweisen, sollte Morphin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Morphin kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck zunimmt und das Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt.

#### 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 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.

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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel 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-HCl Krewel® Retardtabletten 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 sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs):

Es ist bekannt, dass MAOIs mit bestimmten narkotischen Opioid-Analgetika (insbesondere Pethidin) interagieren und zu einer Erregung oder Depression des ZNS mit hyper- oder hypotensiver Krise führen können (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).

#### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit):

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid use disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären

Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Bestimmungsgemäße Anwendung bei Patienten mit chronischen Schmerzen verringert erheblich das Risiko einer physischen und psychischen Abhängigkeit. Es besteht Kreuztoleranz mit anderen Opioiden.

Morphin hat ein Missbrauchspotenzial, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist.

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.

Ein Entzugssyndrom kann durch plötzliches Absetzen des Opioids oder Anwendung von Opioid-Antagonisten ausgelöst werden.

Die Retardtabletten dürfen nicht aufgelöst und nicht parenteral verabreicht werden. Dies kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen wie Atemdepression, lokalen Gewebsnekrosen und Lungengranulomen führen.

#### Eingeschränkte Anwendung:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Aufgrund der mutagenen Eigenschaften sollten Männer und Frauen im zeugungs- oder gebärfähigen Alter Morphin nur erhalten, wenn eine sichere Kontrazeption gewährleistet ist (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Die Anwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten wird während der Schwangerschaft oder der Geburt sowie präoperativ oder für die ersten 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen.

24 Stunden vor einer Chordotomie oder einer anderen schmerzfreienden Opera-

tion sollten Patienten auf ein schnell freisetzendes, besser steuerbares Analgetikum umgestellt werden. Bei einer weiteren Behandlung mit retardiertem Morphin nach dem Eingriff ist die Dosis anzupassen.

Bei Verdacht auf paralytischen Ileus bzw. dessen Auftreten unter der Therapie sind Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten sofort abzusetzen.

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.

#### Dosisanpassung:

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion sowie bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion empfiehlt sich ggf. eine Dosisreduktion.

Patienten, die bereits auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt sind, sollten nicht ohne erneute Dosisanpassung und klinische Beurteilung auf eine andere Retardformulierung von Morphin oder ein anderes Narkoanalgetikum umgestellt werden. Andernfalls kann eine kontinuierliche Analgesie nicht mehr gewährleistet werden.

#### Dopingkontrollen:

Die Anwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Hilfsstoffe:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten nicht einnehmen.

Der in Morphin-HCl Krewel® 60 mg/100 mg/200 mg Retardtabletten enthaltene Azofarbstoff Gelborange S (E 110) und der in Morphin-HCl Krewel® 200 mg enthaltene Azofarbstoff Ponceau 4R (E 124) können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

#### Andere ZNS-dämpfende Arzneimittel

Morphin soll bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wenn gleichzeitig andere ZNS-dämpfende Arzneimittel eingenommen werden, einschließlich

- Anästhetika
- Phenothiazine oder andere Tranquilizer
- Hypnotika und Sedativa, wie z. B. Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel
- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Muskelrelaxantien
- Antihypertensiva
- Antiemetika
- Antihistaminika
- anderen Opioiden

- Gabapentin oder Pregabalin
- Alkohol

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten kann zu Atemdepression, Hypotonie, verstärkter Sedierung oder Koma führen und diese verstärken, wenn diese Arzneimittel zusammen mit der normalen Dosis Morphin eingenommen werden.

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

Im Falle eines Missbrauchs ist der Patient zu informieren, dass ein gleichzeitiger Alkoholmissbrauch sowie die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Wirkstoffen zur Atemdepression mit möglichem tödlichen Ausgang führen kann.

#### Die Wirkungen von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten werden beeinflusst durch

- Antazida: Bei gleichzeitiger Einnahme kann es zu einer schnelleren Morphinfreisetzung kommen als unter normalen Umständen zu erwarten wäre. Die Einnahme sollte daher in einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen.
- Cimetidin hemmt den Morphinabbau und kann daher dessen Wirkungen verstärken.
- MAO-Hemmstoffe: Es ist bekannt, dass diese mit bestimmten Opioidanalgetika interagieren und dabei zu zentraler Erregung oder Dämpfung mit hyper- bzw. hypotensiven Krisen führen (s. Abschnitt 4.3). Das Serotoninsyndrom wurde bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pethidin und MAOIs behandelt wurden, und kann daher bei der Kombination von Morphin und MAOIs nicht ausgeschlossen werden; die gleichzeitige Verabreichung von MAOIs oder die Verabreichung innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von MAOIs sollte vermieden oder mit besonderer Vorsicht gegeben werden.
- Rifampicin führt zu einem stark vermehrten Abbau von oral verabreichtem Morphin, so dass ggf. höhere Dosen erforderlich werden.
- Clomipramin und Amitriptylin verstärken die analgetische Wirkung von Morphin, was teilweise auf einer erhöhten Bioverfügbarkeit beruhen kann.
- Anticholinergika können Opioid-Nebenwirkungen wie Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsbeschwerden verstärken.

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 Potenzial für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig verabreicht wurde (siehe Ab-

schnitt 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.

Die gleichzeitige Gabe von Opiat-Agonist-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) ist kontraindiziert, da es durch kompetitive Rezeptorblockade zu einer Verminderung der analgetischen Wirkung kommt mit dem Risiko eines Entzugssyndroms.

#### 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; andere Therapieoptionen sollten vorher in Betracht gezogen werden. Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin wird empfohlen, dass Männer und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann Morphin anwenden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist. Wegen der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen wird von einer Anwendung während der Geburt abgeraten.

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.

##### Stillzeit

Da Morphin in die Muttermilch übergeht, wird empfohlen Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten während der Stillzeit nicht anzuwenden. Bei Neugeborenen, deren Mütter als Langzeitbehandlung Morphin erhalten, kann es zu Entzugserscheinungen kommen.

##### 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 beeinflusst die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen in größerem Ausmaß.

Morphin kann die Aufmerksamkeit und das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von

Maschinen beeinträchtigt wird bzw. nicht mehr gegeben ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Miosis und Benommenheit.

##### Erkrankungen des Immunsystems:

**Gelegentlich:** Überempfindlichkeit.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen.

##### Endokrine Erkrankungen:

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

##### Psychiatrische Erkrankungen:

**Häufig:** Verwirrtheit, Schlafstörungen.

**Gelegentlich:** Agitiertheit, Euphorie, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen.

**Selten:** Schlaflosigkeit.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Kognitive Störungen, Abhängigkeit, Dysphorie.

##### Erkrankungen des Nervensystems:

**Häufig:** Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Benommenheit, Somnolenz, Myoklonus.

**Gelegentlich:** Krämpfe, Parästhesien, Synkopen, erhöhter Muskeltonus.

Überdosierung kann zu Atemdepression führen.

**Sehr selten:** Tremor.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Hyperhidrose.

##### Augenerkrankungen:

**Gelegentlich:** Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Miosis.

##### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

**Gelegentlich:** Vertigo.

##### Herzerkrankungen:

**Gelegentlich:** Palpitationen.

Beschleunigter oder verlangsamter Herzschlag.

##### Gefäßerkrankungen:

**Gelegentlich:** Abfall oder Anstieg des Blutdrucks.

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

**Gelegentlich:** Lungenödem, Bronchospasmus, Atemdepression.

**Selten:** Asthmaanfälle bei disponierten Patienten.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

**Sehr häufig:** Übelkeit, Obstipation.

**Häufig:** Abdominalschmerzen, Anorexie, Mundtrockenheit, Erbrechen.

**Gelegentlich:** Ileus, Dysgeusie, Dyspepsie, Koliken.

**Selten:** Erhöhung der Pankreasenzyme, Pankreatitis.

##### Leber- und Gallenerkrankungen:

**Gelegentlich:** Erhöhung der Leberenzyme, Gallenwegesspasmen.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Spasmus des Sphincter Oddi.

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

**Häufig:** Flush.

**Gelegentlich:** Urtikaria, Pruritus.

**Sehr selten:** Exantheme.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

**Gelegentlich:** Harnverhalt, Harnwegesspasmen.

**Selten:** Nierenkoliken.

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

**Häufigkeit nicht bekannt:** Amenorrhoe, verminderte Libido, erektile Dysfunktion.

##### Allgemeine Erkrankungen:

**Häufig:** Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein.

**Gelegentlich:** Periphere Ödeme (reversibel nach Beendigung der Behandlung), allgemeine Asthenie bis hin zur Synkope, Kältegefühl.

**Sehr selten:** Schüttelfrost.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Toleranzentwicklung, Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom), neonatales Entzugssyndrom.

##### Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Bei Übelkeit und Erbrechen durch Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten können die Retardtabletten, falls erforderlich, mit einem Antiemetikum kombiniert werden. Obstipation kann mit geeigneten Laxantien behandelt werden.

##### 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:

Zeichen einer Morphinintoxikation und -überdosierung sind Benommenheit, Somnolenz, bis hin zu Stupor und Koma, stechnadelkopfgroße Pupillen, Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie, in schweren Fällen Kreislaufkollaps und Koma mit letalem Ausgang. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen. Weiterhin wurden Tachykardie, Vertigo, Abfall der Körpertemperatur, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, Aspirationspneumonie sowie bei Kindern generalisierte Krämpfe beobachtet. Über Rhabdomyolyse und Nierenversagen infolge Opioid-Überdosierung wurde berichtet.

##### Therapiemaßnahmen:

Als Erstmaßnahme gilt: Atemwege freihalten und assistierte oder kontrollierte Beatmung.

Bei massiver Überdosierung empfiehlt sich Naloxon intravenös, wobei sich die Infusionsgeschwindigkeit an den zuvor verabreichten Bolusdosen und am Ansprechen des Patienten orientiert. Da die Wirkdauer von Naloxon jedoch relativ kurz ist, muss der Patient bis zum sicheren Wiedereinsetzen der Spontanatmung streng überwacht werden. Bei den therapeutischen Maßnahmen muss berücksichtigt werden, dass die Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten bis zu 12 Stunden nach der Einnahme kontinuierlich Morphin freisetzen, so dass dies bei den Therapiemaßnahmen berücksichtigt werden muss.

Wenn keine klinisch relevante Atem- oder Kreislaufdepression vorliegt, sollte Naloxon nach einer Morphinintoxikation nicht eingesetzt werden. Bei bekannter physischer Morphinabhängigkeit bzw. Verdacht darauf sollte Naloxon vorsichtig verabreicht werden, da bei einer abrupten oder vollständigen Aufhebung der Opioidwirkung ein akutes Entzugssyndrom ausgelöst werden kann.

Bis zu 4 Stunden nach Überdosierung mit einer Retardformulierung kann eine Magenspülung zur Entfernung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sinnvoll sein.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide  
ATC-Code: NO2AA01

Morphin greift als Opiatrezeptoragonist im ZNS vorwiegend an den  $\mu$ - und in geringem Umfang auch an den  $\kappa$ -Rezeptoren an. Über die  $\mu$ -Rezeptoren werden nach heutigem Kenntnisstand die supraspinale Anal-

gesie sowie die Atemdepression und Euphorie vermittelt, während die spinale Analgesie, Miosis und Sedierung über den Angriff an den  $\kappa$ -Rezeptoren bewirkt werden. Morphin greift darüber hinaus auch direkt an den Nervenplexus in der Darmwand an und führt dadurch zu Obstipation.

Bei älteren Patienten ist die analgetische Wirkung von Morphin stärker ausgeprägt.

Weitere zentrale Wirkungen von Morphin sind Übelkeit, Erbrechen und die Freisetzung von Vasopressin.

Die atemdepressive Wirkung von Morphin kann bei Patienten, die infolge einer Lungenerkrankung oder infolge anderer Arzneimittelwirkungen eine verminderte Ventilationskapazität aufweisen, zu respiratorischer Insuffizienz führen.

Bei Patienten mit Enzephalitis kann es zur Verstärkung der Morphinwirkungen kommen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Oral verabreichtes Morphin wird gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten, individuell unterschiedlichen First-pass-Metabolismus in der Leber. Die Bioverfügbarkeit von Morphin beträgt 30% mit einer Streubreite von 10–50%. Bei Patienten mit Leberkarzinom kann die Bioverfügbarkeit erhöht sein. Morphin weist eine dosislineare Kinetik auf.

Morphin-HCl Krewel® Retardtabletten enthalten Morphin-HCl als Retardformulierung, wodurch sich das Dosierungsintervall gegenüber unretardierten Darreichungsformen von 4–6 Stunden auf 12 Stunden verlängert.

Unter gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen des Plasmaspitzenpiegels ( $t_{max}$ ) von 2,4 Stunden (unter Nüchternbedingungen) auf 3,4 Stunden. Morphin ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

### Biotransformation

Morphin wird in großem Umfang zu Glukuroniden verstoffwechselt, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen.

### Elimination

Morphin wird zu 90% in Form von Metaboliten (Morphin-3-Glukuronid und Morphin-6-Glukuronid) überwiegend renal und lediglich zu einem geringen Teil biliär ausgeschieden. Morphin-6-Glukuronid ist dabei wirksamer als die Muttersubstanz.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 beim Menschen angenommen werden. Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz eingenommen werden.

Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential von Morphin wurden nicht durchgeführt.

In einigen Studien hat sich gezeigt, dass Morphin das Tumorstadium verstärken kann.

Tierexperimentell zeigte Morphin ein teratogenes Potential und führte zu neurologischen bzw. Verhaltensstörungen beim sich entwickelnden Organismus. Beim Menschen liegen keine Hinweise auf Missbildungen oder fetotoxische Wirkungen von Morphin vor.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Hypromellose 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Macrogol 6000, Talkum, Hypromellose 5.

#### Zusätzlich für Morphin-HCl Krewel® 10 mg Retardtabletten:

Hochdisperses Siliciumdioxid, Titan(IV)-oxid (E 171).

#### Zusätzlich für Morphin-HCl Krewel® 30 mg Retardtabletten:

Titan(IV)-oxid (E 171), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132), Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104).

#### Zusätzlich für Morphin-HCl Krewel® 60 mg/100 mg Retardtabletten:

Titan(IV)-oxid (E 171), Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104), Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

#### Zusätzlich für Morphin-HCl Krewel® 200 mg Retardtabletten:

Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E 124), Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Morphin-HCl Krewel® 10 mg Retardtabletten:

3 Jahre

#### Morphin-HCl Krewel® 30 mg/60 mg/100 mg/200 mg Retardtabletten:

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art:

PVC-Aluminium-Blisterpackungen

Inhalt:

Faltschachteln mit 20 Retardtabletten N 1, 50 Retardtabletten N 2 und 100 Retardtabletten N 3.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Krewel Meuselbach GmbH  
Krewelstraße 2  
53783 Eitorf  
Tel.: 02243/87-0  
Fax: 02243/87-175  
E-Mail: info@krewelmeuselbach.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

#### Morphin-HCl Krewel® 10 mg Retardtabletten:

46808.00.00

#### Morphin-HCl Krewel® 30 mg Retardtabletten:

46808.01.00

#### Morphin-HCl Krewel® 60 mg Retardtabletten:

46808.02.00

#### Morphin-HCl Krewel® 100 mg Retardtabletten:

46808.03.00

#### Morphin-HCl Krewel® 200 mg Retardtabletten:

46808.04.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27.06.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28.07.2008

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

