

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MST 10 mg Mundipharma
MST 30 mg Mundipharma
MST 60 mg Mundipharma
MST 100 mg Mundipharma

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat 1
Retardtablette enthält:

MST 10 mg Mundipharma – 10 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 7,5 mg Morphin;
MST 30 mg Mundipharma – 30 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 22,6 mg Morphin;
MST 60 mg Mundipharma – 60 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 45,2 mg Morphin; MST
100 mg Mundipharma – 100 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 75,3 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile:
1 Retardtablette enthält:

MST 10 mg Mundipharma – 90,0 mg Lactose Monohydrat;
MST 30 mg Mundipharma – 70,0 mg Lactose Monohydrat; MST
60 mg Mundipharma – 40,0 mg Lactose Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

MST 10 mg Mundipharma sind runde gold-braune Retardtabletten mit der Prägung *10 mg* auf einer Tablettenseite.
MST 30 mg Mundipharma sind runde violettfarbige Retardtabletten mit der Prägung *30 mg* auf einer Tablettenseite.
MST 60 mg Mundipharma sind runde orangefarbige Retardtabletten mit der Prägung *60 mg* auf einer Tablettenseite.
MST 100 mg Mundipharma sind runde graue Retardtabletten mit der Prägung *100 mg* auf einer Tablettenseite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initial wird die Behandlung mit einem nicht retardierten Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die entsprechende Tagesdosis MST 10/30/60/100 mg Mundipharma umgestellt. Weiter bestehende Schmerzen (Durchbruchschmerzen) sind mit einer unretardierten Darreichungsform von Morphin (Tablette oder Lösung) zu behandeln.

Retardiertes Morphin wird in der Regel in einem 12-Stunden-Intervall eingenommen. Dabei hängt die Dosierung von der Schwere der Schmerzen sowie vom Alter des Patienten und dessen bisherigem Analgetikabedarf ab.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

MST 10 mg Mundipharma – 1 Retardtablette 2-mal täglich (entsprechend 15 mg Morphin/ Tag).

MST 30 mg Mundipharma - 1 Retardtablette 2-mal täglich (entsprechend 45,2 mg Morphin/ Tag).

MST 60 mg Mundipharma - 1 Retardtablette 2-mal täglich (entsprechend 90,4 mg Morphin/ Tag).

MST 100 mg Mundipharma - 1 Retardtablette 2-mal täglich (entsprechend 150,6 mg Morphin/Tag).

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte MagenDarm-Passage soll MST 10/30/60/100 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 Doseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisinter-valle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren ist MST 100 mg Mundipharma im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von MST 10/30/60/100 mg bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

Besondere Hinweise zur Doseinstellung

Zur ersten Doseinstellung sollten schnell freisetzende Morphinzubereitungen genutzt werden. Für eine Neueinstellung der Dosis kommen ggf. Darreichungsformen mit geringem Wirkstoffgehalt zur Anwendung, eventuell auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Retardtabletten.

Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf Morphin Retardtabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden, d.h. der Tagesbedarf darf nicht überschätzt werden.

Patienten mit schweren Schmerzen sollten im Regelfall mit 10-30 mg Morphinsulfat alle 12 Stunden beginnen, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 70 kg KG) eine niedrige Initialdosis benötigen.

Bei sich verstärkender Schmerzsymptomatik ist eine höhere Morphindosis erforderlich. Individuell optimal eingestellt ist die Dosierung dann, wenn ohne Nebenwirkungen, bzw. wenn diese zu vertreten sind, für die Dauer von 12 Stunden Schmerzlinderung erzielt wird.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernd 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, Plexusblo-ckade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut, unzerkleinert und ungeteilt mit ausreichend Flüssigkeit - unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen, wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt.

Anwendungsdauer

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit von den Schmerzbe-schwerden.

MST 10/30/60/100 mg Mundipharma sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit MST 10/30/60/100 mg Mundipharma erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

Da das Risiko des Auftretens von Entzugserscheinungen bei plötzlichem Behandlungsabbruch größer ist, sollte die Dosierung nach Absetzen der Behandlung schrittweise verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- Akutes Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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.

Um die verlängerte Wirkstofffreisetzung der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

Die leere Tablettenmatrix wird u. U. sichtbar mit den Faeces ausgeschieden.

MST 10/30/60/100 mg Mundipharma ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma kann wegen der Bestandteile (insbesondere von Talkum) zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen (z.B. Lungengranulomen) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Bei längerfristiger Anwendung von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. 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.

Morphin besitzt ähnlich wie andere starke Opioide 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 MST 10/30/60/100 mg Mundipharma entwickeln. Daher ist MST 10/30/60/100 mg Mundipharma bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und MST 10/30/60/100 mg Mundipharma können vermehrt Nebenwirkungen von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

MST 10/30/60/100 mg Mundipharma wird präoperativ und innerhalb 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nicht empfohlen.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intraabdominelle Komplikationen wie z.B. eine Darmperforation maskiert werden.

Bei einer Hyperalgesie, die sehr selten insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison) sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

Die Anwendung von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MST 10/30/60 mg Mundipharma nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opioide kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von MST 10/30/60/100 mg Mundipharma verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z.B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) 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 Morphin-wirkung kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In Tierstudien hatte Morphin nachteilige Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft längere Zeit Morphin erhalten haben, wurden Entzugsscheinungen beschrieben. Neugeborene sollten daher auf Anzeichen eines Entzugssyndroms überwacht werden.

Neugeborene, deren Mütter in den letzten 3 – 4 Wochen vor der Geburt Morphin erhalten haben, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden und sollten gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

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	/10
Häufig	/100 bis < 1/10
Gelegentlich	/1.000 bis < 1/100
Selten	/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 Reaktionen

MST 30/60 mg Mundipharma enthalten den Farbstoff Gelborange S (E110). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychische 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 Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen

Sehr selten Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien

Augenerkrankungen

Sehr häufig Miosis

Sehr selten Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich Tachykardie, Bradykardie

Nicht bekannt Palpitationen, Herzversagen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg

Nicht bekannt Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten Bronchspasmen

Sehr selten Dyspnoe

Nicht bekannt Husten vermindert, Atemdepression (dosisabhängig), nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme nach rascher Dosissteigerung

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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 Schwitzen, Urticaria, Pruritus
Sehr selten Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Gelegentlich Unwohlsein
Selten Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom
Sehr selten Asthenie, Schüttelfrost, periphere Ödeme
Nicht bekannt Müdigkeit, Toleranzentwicklung

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.

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 Wärmeverlusten und zur Volumentherapie erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode
ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Phenanthren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opioidagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -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 Sphinkteren im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus, Beeinflussung der hypophysär-hypothalamischen Achse und damit Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolaktin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

In vitro- und Tierstudien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opiode, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Morphin wird nach oraler Applikation relativ rasch, vorwiegend aus dem oberen Dünndarm und geringfügig auch aus dem Magen, resorbiert. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit (20% - 40%) ist auf einen ausgeprägten first-pass-Effekt zurückzuführen.

C_{max} wird nach oraler Einnahme von einer 60 mg Retardtablette (bei Probanden) nach durchschnittlich 2,3 h erreicht. Morphin wird zu ca. 20 – 35% an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Morphin wird mit 1,0 - 4,7l/kg nach i.v. Einmalgabe von 4 – 10 mg angegeben. Hohe Gewebekonzentrationen findet man in der Leber, Niere, im Gastro-intestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirnschranke.

Biotransformation

Morphin wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Darmepithel metabolisiert. Der wesentliche Schritt ist die Glucuronidierung der phenolischen Hydroxylgruppe mittels der hepatischen UDPGlukuronyltransferase und N-Demethylierung.

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 Eliminations-halbwertszeit 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 tumor erzeugendes 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

MST 10 mg Mundipharma

Lactose, Hyetellose, Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Polyvinylalkohol (teilweise hydrolysiert), Macrogol 3350, Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Titandioxid (E171).

MST 30 mg Mundipharma

Lactose, Hyetellose, Hypromellose (E464), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Macrogol 400, Gelborange S (E110), Erythrosin (E127), Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171).

MST 60 mg Mundipharma

Lactose, Hyetellose, Hypromellose (E464), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich],

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Macrogol 400, Chinolingelb (E104), Gelborange S (E110), Erythrosin (E127), Titandioxid (E171).

MST 100 mg Mundipharma

Hytellose, Hypromellose (E464), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Macrogol 400, Indigocarmin (E132), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(II,III)oxid (E172), Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVdC-Blister mit Aluminium-Rückfolie mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

PB Pharma GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch
Tel.: 0 21 59 / 91 44 70
Fax: 0 21 59 / 91 44 45

Umpackung, Kennzeichnung und Freigabe:
PS Pharma Service GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch

8. ZULASSUNGSNUMMERN

MST 10 mg Mundipharma 96827.00.00
MST 30 mg Mundipharma 96828.00.00
MST 60 mg Mundipharma 96829.00.00
MST 100 mg Mundipharma 96830.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.02.2017

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel