



MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MST 10 mg Mundipharma®
MST 30 mg Mundipharma®
MST 60 mg Mundipharma®
MST 100 mg Mundipharma®
MST 200 mg Mundipharma®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat (Ph. Eur.)

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

MST 200 mg Mundipharma – 200 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 150,4 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.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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 10/30/60/100/200 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).

MST 200 mg Mundipharma – 1 Retardtablette 2-mal täglich (entsprechend 300,8 mg Morphin/Tag).

MST 200 mg Mundipharma ist insbesondere zur Beherrschung von Tumorschmerzen für diejenigen Patienten gedacht, die Morphin tolerieren und eine Tagesdosis von mehr als 200 mg Morphin benötigen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll MST 10/30/60/100/200 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 Dosisintervalle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren ist MST 100/200 mg Mundipharma im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

Besondere Hinweise zur Doseinstellung

Zur ersten Doseinstellung sollten schnell freisetzenende 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.

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 werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernde wirk-same 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, Plexusblokade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art und Dauer 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.

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

MST 10/30/60/100/200 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 10/30/60/100/200 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

MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Morphin, Gelborange S (E 110) oder einen der sonstigen Bestandteile von MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma,
- Ileus,
- akutem Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders 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,
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen,

- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- Hypothyreose,
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

Um die Retardierung der Tabletten 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 10/30/60/100/200 mg Mundipharma ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von MST 10/30/60/100/200 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 10/30/60/100/200 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 10/30/60/100/200 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 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 MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma entwickeln. Daher ist MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma können vermehrt Nebenwirkungen von MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

MST 10/30/60/100/200 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 intraab-

dominelle 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 10/30/60/100/200 mg Mundipharma zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

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

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte dieser Wirkstoff Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Die Anwendung von MST 10/30/60/100/200 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

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

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 Opiode 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 10/30/60/100/200 mg Mundipharma verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel mit anticholinergischer 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 Cimetidin und andere den Leberstoffwechsel belastende Arzneimittel können durch Hemmung des Abbaus erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten.

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.

4.6 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. 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.

Bei Neugeborenen wurden Entzugsserscheinungen nach längerer Morphinanwendung während der Schwangerschaft beschrieben.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und 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 Präparatwechsel 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



MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma®

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 Reaktionen

MST 30/60 mg Mundipharma enthalten den Farbstoff Gelborange S (E 110). 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 Aktivität (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, Doppelsehen, 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 Brust- und Mediastinums

Selten Bronchospasmen

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 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

Gelegentlich Unwohlsein

Selten Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom

Sehr selten Asthenie, Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt Müdigkeit, Toleranzentwicklung

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 Opiatvergiftung 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 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 bewussten Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4 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 Opiatantagonisten kürzer ist als die des Morphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Die Dosis des Opiatantagonisten 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: Opiode
ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Phenantren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opiatagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranquillisierend, atemdepressiv, miothisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteffekt) und geringgradig Blutdruck und Herzfrequenz senkend.

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 hypothysär-hypothalamischen Achse und damit Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolactin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Der Wirkungseintritt nach oraler Applikation erfolgt nach 30–90 Minuten. Die Wirkdauer beträgt ca. 4–6 Stunden und ist bei retardierter Wirkstofffreisetzung erheblich verlängert.

Der Wirkungseintritt nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation erfolgt nach 15–30 Minuten, nach intravenöser Gabe in wenigen Minuten. Die Wirkdauer beträgt unabhängig von diesen Applikationsarten ca. 4–6 Stunden. Nach epiduraler und intrathekalen Gabe sind lokal begrenzte analgetische Wirkungen bereits nach wenigen Minuten nachweisbar. Die Wirkdauer beträgt bei epiduraler Anwendung ca. 12 Stunden und geht bei intrathekalen Gabe noch darüber hinaus.

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

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 $2,3 \pm 1,1$ h erreicht. 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. Einmalgabe 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-Glukuronyltransferase 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 hydroxyliertes 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.

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 dem Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei fortgesetzter Anwendung von Morphin nimmt die Empfindlichkeit des ZNS gegen-

über 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).

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.

Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz eingenommen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorverzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

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

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

MST 200 mg Mundipharma

Hyetellose, Hypromellose (E464), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Macrogol 400, Chinolingelb (E104), Brilliantblau (E133), 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. Anstaltspackungen 10 × 10 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg
Telefon: (06431) 701-0
Telefax: (06431) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMERN

MST 10 mg Mundipharma	4034.01.00
MST 30 mg Mundipharma	4034.00.00
MST 60 mg Mundipharma	4034.02.00
MST 100 mg Mundipharma	4034.03.00
MST 200 mg Mundipharma	26813.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

MST 10 mg Mundipharma	15/08/1984
MST 30 mg Mundipharma	07/12/1983
MST 60 mg Mundipharma	19/06/1985
MST 100 mg Mundipharma	19/06/1996
MST 200 mg Mundipharma	29/09/1992

Datum der Verlängerung der Zulassung

MST 10/30/60/100/200 mg Mundipharma	14/03/2006
-------------------------------------	------------

10. STAND DER INFORMATION

10/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

– Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 11 11

– E-Mail: medinfo@mundipharma.de

– Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt