

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MST® 20 mg Retard-Granulat
 MST® 30 mg Retard-Granulat
 MST® 60 mg Retard-Granulat
 MST® 100 mg Retard-Granulat
 MST® 200 mg Retard-Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat

MST 20 mg Retard-Granulat

1 Beutel mit 0,583 g Retardgranulat enthält 42 mg Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat entsprechend 20 mg Morphinsulfat entsprechend 15 mg Morphin.

MST 30 mg Retard-Granulat:

1 Beutel mit 0,583 g Retardgranulat enthält 63 mg Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat entsprechend 30 mg Morphinsulfat entsprechend 22,5 mg Morphin.

MST 60 mg Retard-Granulat:

1 Beutel mit 1,166 g Retardgranulat enthält 126 mg Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat entsprechend 60 mg Morphinsulfat entsprechend 45 mg Morphin.

MST 100 mg Retard-Granulat:

1 Beutel mit 1,943 g Retardgranulat enthält 210 mg Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat entsprechend 100 mg Morphinsulfat entsprechend 75 mg Morphin.

MST 200 mg Retard-Granulat:

1 Beutel mit 3,887 g Retardgranulat enthält 420 mg Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat entsprechend 200 mg Morphinsulfat entsprechend 150 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardgranulat

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 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat umgestellt. Weiterbestehende 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

1 Beutel MST 20 mg Retard-Granulat 2-mal täglich (entsprechend 30 mg Morphin/Tag).

1 Beutel MST 30 mg Retard-Granulat 2-mal täglich (entsprechend 45 mg Morphin/Tag).

1 Beutel MST 60 mg Retard-Granulat 2-mal täglich (entsprechend 90 mg Morphin/Tag).

1 Beutel MST 100 mg Retard-Granulat 2-mal täglich (entsprechend 150 mg Morphin/Tag).

1 Beutel MST 200 mg Retard-Granulat 2-mal täglich (entsprechend 300 mg Morphin/Tag).

MST 200 mg Retard-Granulat 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 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat besonders vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichen Allgemeinzustand können empfindlicher auf Morphin reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die Dosis-einstellung 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 Retard-Granulat im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten 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.

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) 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 schmerzlindernd 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, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Art der Anwendung

Der Inhalt des Beutels kann in Wasser suspendiert und getrunken, über weiche Nahrung, z. B. Joghurt, gestreut, oder über eine Ernährungssonde verabreicht werden, wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt.

Das Retard-Granulat kann über Ernährungs-sonden ab der Größe CH 8 verabreicht werden. Dazu geben Sie bitte das Retard-Granulat in ein Gefäß, fügen pro Beutelin-halt mindestens Stärke 20/30/60 mg – 20 ml, Stärke 100 mg – 40 ml, Stärke 200 mg – 50 ml Wasser hinzu und rühren um. Die homogene Suspension ziehen Sie in eine Spritze auf, setzen diese auf die Sonde und applizieren die Suspension. Abschließend spülen Sie wie gewohnt nach. Achten Sie bitte darauf, dass keine Granulatreste in dem Ansatzgefäß oder der Spritze verbleiben.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt in Abhängigkeit von den Schmerz-beschwerden.

MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regel-mäßige Überprüfung erfolgen (ggf. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiterbesteht. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darrei-chungsformen 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 gegenüber Morphin, Ponceau 4R (E124) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Ileus,
- akutem Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Über-wachung und ggf. Dosisreduktion ist erforder-lich bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss,

MST® 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat

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

Um die Retardierung der Granula nicht zu beeinträchtigen, muss der Inhalt des Beutels als Ganzes (nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben) eingerührt und die Suspension unmittelbar danach getrunken werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Granula führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat kann wegen der Bestandteile zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

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

Die gleichzeitige Anwendung von MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat 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, MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat 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 MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit dem Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung

von MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat 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 MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat entwickeln. Daher ist MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat können vermehrt Nebenwirkungen von MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat 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.

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.

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).

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 MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Sedativa und andere zentral dämpfend wirkende Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer/Anxiolytika, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opiode 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 Komats oder tödlichen Ausgangs. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioden 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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. 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.

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.

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 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
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

MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat enthält den Farbstoff Ponceau 4R (E124). Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 Aktivität (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

Herzerkrankungen

- 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 Entzugserscheinungen (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 Überdosierungen

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.

Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen.

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 bewusstlosen 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.

Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Retardgranulate führt zu einer unmittelbaren Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode
ATC-Code: N02AA01

Wirkmechanismus

Morphin ist ein Phenanthren-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, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteffekt) und geringgradig Blutdruck- und Herzfrequenz-senkend.

Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkter 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.

Endokrines System siehe Abschnitt 4.4.

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 intrathekaler Gabe sind lokal begrenzte analgetische Wirkungen bereits nach wenigen Minuten nachweisbar. Die Wirkdauer beträgt bei epiduraler Anwendung ca. 12 Stunden und geht bei intrathekaler 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

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 $2,3 \pm 1,1$ h 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.-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.

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 dem Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorigenes Potential

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 Wirkungskompo-



MST® 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat

nente 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 tumorerzeugendes 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 Tierespezies 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

Xylitol, Xanthan-Gummi, Himbeer-Aroma, Farbstoff Ponceau 4R (E124)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Tonbeschichtetes Kraftpapier mit Polyethylen und Aluminiumfolie laminiert und mit Surlyn ausgeschlagen.

MST 20/30 mg Retard-Granulat:

20, 50 und 100 Beutel zu je 0,583 g Retardgranulat.

MST 60 mg Retard-Granulat:

20, 50 und 100 Beutel zu je 1,166 g Retardgranulat.

MST 100 mg Retard-Granulat:

20, 50 und 100 Beutel zu je 1,943 g Retardgranulat.

MST 200 mg Retard-Granulat:

20, 50 und 100 Beutel zu je 3,887 g Retardgranulat.

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

MST 20 mg Retard-Granulat – 30679.00.00

MST 30 mg Retard-Granulat – 30679.01.00

MST 60 mg Retard-Granulat – 30679.02.00

MST 100 mg Retard-Granulat – 30679.03.00

MST 200 mg Retard-Granulat – 30679.04.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

MST 20/30 mg Retard-Granulat – 19. September 1996

MST 60/100/200 mg Retard-Granulat – 22. April 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

MST 20/30/60/100/200 mg Retard-Granulat – 11. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

10.2018

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