Mundidol retard 200 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Je 1 Filmtablette enthält 200 mg Morphinsulfat entsprechend 150 mg Morphin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten

Mundidol retard 10 mg Filmtabletten:
gelbe, bikonvexe Filmtabletten, Prägung: auf einer Seite 10 mg.

Mundidol retard 30 mg Filmtabletten:
violette, bikonvexe Filmtabletten, Prägung: auf einer Seite 30 mg.

Mundidol retard 60 mg Filmtabletten:
orangefarbene, bikonvexe Filmtabletten, Prägung: auf einer Seite 60 mg.

Mundidol retard 100 mg Filmtabletten:
graue, bikonvexe Filmtabletten, Prägung: auf einer Seite 100 mg.

Mundidol retard 200 mg Filmtabletten:
grüne, bikonvexe Filmtabletten, Prägung: auf einer Seite 200 mg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken und stärksten Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Filmtabletten müssen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.
Die Filmtabletten dürfen nicht zerkleinert oder zerkaut werden, weil dadurch eine potentiell letale Dosis freigesetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.9).
Mundidol retard Filmtabletten sollen alle 12 Stunden verabreicht werden.

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen, dem Alter/Körpergewicht des Patienten und dem vorhergehenden Analgetikabedarf.
Die geeignete Dosis für jeden einzelnen Patienten ist jene, die seine Schmerzen über volle 12 Stunden beherrscht und keine bzw. nur tolerable Nebenwirkungen verursacht.
Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf Morphin Retardtabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit besonders vorsichtig auf die entsprechend wirksame Dosis eingestellt werden.

Erwachsene

Bei Patienten mit starken Schmerzen, bei denen schwächere Opioide (z.B. Dihydrocodein) nicht ausreichend wirksam sind, ist die übliche Initialdosis 10 – 30 mg alle 12 Stunden, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht (<70 kg KG) eine niedrige Initialdosis benötigen.
Es wird empfohlen, die höher dosierten Darreichungsformen nur dann einzusetzen, wenn durch Titrierung mittels kleinerer Stärken von Morphin oder anderen Opioid-Präparaten eine stabile wirksame Dosis bestimmt worden ist.
Patienten, die zuvor mit normal freisetzendem oralem Morphin behandelt wurden, sollten von Mundidol retard Filmtabletten die gleiche Gesamttagesdosis, aufgeteilt auf 2 Einzelgaben, erhalten.
Eine Zunahme der Schmerzen erfordert eine Dosiserhöhung von Mundidol retard Filmtabletten unter Verwendung von 30 mg, 60 mg**,** 120 mg oder 200 mg alleine, oder in Kombination, bis eine ausreichende Analgesie erreicht wird. Die Dosis sollte, wenn angezeigt, in Schritten von 30 – 50% erhöht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Bei älteren Patienten können bei Schmerzzuständen niedrigere Dosen (1 – 2 Mundidol retard 10 mg Filmtabletten 2 x täglich) gegeben werden.

Kinder im ersten Lebensjahr

dürfen keine Mundidol retard Filmtabletten erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder ab dem vollendeten 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 12. Lebensjahr

Die Anwendung von Mundidol retard Filmtabletten bei Kindern wurde nicht untersucht. Es kann daher keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Jugendliche ab 12 Jahre

Die Anwendung von Mundidol retard Filmtabletten bei Jugendlichen wurde nicht umfassend untersucht. Bei Jugendlichen mit schweren Tumorschmerzen wird eine Initialdosis von 0,2 bis 0,8 mg/kg KG alle 12 Stunden empfohlen. Die Dosistitrierung sollte wie für Erwachsene erfolgen.

Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen soll Morphin in Retardform besonders vorsichtig dosiert werden (Dosisreduktion bzw. Verlängerung des Dosisintervalls).

Postoperative Schmerzen:

In den ersten 24 Stunden nach einer Operation oder bis zur Normalisierung der Darmfunktion dürfen Mundidol retard Filmtabletten nicht verabreicht werden; danach sollte nach Ermessen des Arztes folgende Dosisempfehlung beachtet werden:

a) 2 Mundidol retard 10 mg Filmtabletten alle 12 Stunden bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 70 kg.
b) 1 Mundidol retard 30 mg Filmtablette alle 12 Stunden bei Patienten mit einem Körpergewicht über 70 kg.
c) Ältere Patienten - eine Dosisreduktion kann erforderlich sein.
d) Kinder - eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Dosistitration bei Umstieg auf ein anderes Opioid

Die Bioverfügbarkeit verschiedener Morphine in Retardform kann sich unterscheiden. Bei Umstieg auf ein anderes Morphin muss eine erneute Dosistitration erfolgen.

Mundidol retard sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Mundidol retard erforderlich erscheint, sollte eine regelmäßige Überprüfung erfolgen, ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Atemdepression
- Kopfverletzungen
- Epilepsie oder erhöhte Neigung zu Krampfanfällen (Morphin senkt die Anfallsschwelle)
- Begleittherapie mit Monoaminooxidase-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen
- chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Verlegung der Atemwege durch Sekretstau
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- verzögerte Magenentleerung
- akute Lebererkrankung
- Alkoholismus, Delirium tremens
- Verabreichung präoperativ oder innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ
- Kinder unter einem Jahr

Eine Verabreichung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Hauptrisiko einer Opiatüberdosierung ist Atemdepression.

Begleiterkrankungen mit erhöhtem Risiko

Besondere Vorsicht (z.B. Dosisreduktion, Überwachung) ist erforderlich bei Patienten mit

- Krankheitszuständen, bei welchen eine Störung des Atemzentrums vorliegt oder vermieden werden muss (eingeschränkte Atemfunktion)
- Bewusstseinsstörungen
- erhöhtem Hirndruck
- Alkoholabhängigkeit und Drogenmissbrauch in der Anamnese
- Alkoholismus
- Delirium tremens
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Cor pulmonale
- Herzinsuffizienz
- Asthma bronchiale
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Verdacht auf paralytischen Ileus (sofortiges Absetzen von Mundidol retard ist erforderlich)
- Hypothyreose
- Gallenwegserkrankungen
- Pankreatitis
- eingeschränkter Nierenfunktion
- eingeschränkter Leberfunktion
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Urethrastrikturen, Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Tumor der Nebenniere (Phäochromozytom)

- höherem Alter

Patienten, die einer Chordotomie oder einer anderen schmerzbefreienden Operation unterzogen werden, sollten, wie bei allen anderen Morphinpräparaten, 24 Stunden vor dem Eingriff auf ein normal freisetzendes Morphin-Präparat (besser steuerbar) umgestellt werden. Wenn eine Weiterbehandlung mit Mundidol retard Filmtabletten indiziert ist, muss die Dosis nach dem Eingriff neu eingestellt werden.

Bei der postoperativen Anwendung, insbesondere nach Bauchchirurgie, ist Vorsicht geboten, da Morphin die Darmmotilität beeinträchtigt. Mundidol retard Filmtabletten dürfen erst nach Sicherstellung der Normalisierung der Darmfunktion angewendet werden.

Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte dieser Wirkstoff bei Männern und Frauen im zeugungs- bzw. gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist; siehe auch Abschnitte 4.6 und 5.3.

Toleranz, Abhängigkeit und Missbrauch

Bei Langzeitanwendung kann sich Toleranz entwickeln, die immer höhere Dosen zur Schmerzkontrolle erfordert.

Eine längere Anwendung des Arzneimittels kann zu physischer Abhängigkeit führen und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Wenn eine Therapie mit Morphin nicht mehr erforderlich ist, kann langsames Ausschleichen zur Vermeidung eines Entzugssyndroms angezeigt sein. Toleranzentwicklung und psychische Abhängigkeit können durch Gabe nach fixem Zeitschema deutlich reduziert werden.

Morphin hat ein ähnliches Missbrauchsprofil wie andere starke Opioidagonisten und kann von latent oder manifest Suchterkrankten missbraucht werden. Opioid-Analgetika, einschließlich Morphin, können potenziell eine psychische Abhängigkeit verursachen.

Eine entsprechende Kontrolle beziehungsweise Überwachung muss daher bei der Behandlung von Patienten mit Alkohol- oder Drogenproblemen in der Anamnese gewährleistet sein. In einem solchen Fall sollte der Patient auch mit entsprechendem Nachdruck über die Gefahren eines Missbrauches, wie z.B. Atemdepression, informiert werden (z.B. bei Hinweisen auf Missbrauch durch falsche Administrationsart oder Missbrauch durch Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen).

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann außerdem zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Wie bei anderen starken Opioidagonisten kann insbesondere in hohen Dosierungen Hyperalgesie auftreten, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Mophinsulfat anspricht. Eine Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Mundidol retard Filmtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Mundidol retard Filmtabletten auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von Mundidol retard Filmtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Lactose

Mundidol retard 10 mg, 30 mg und 60 mg Filmtabletten enthalten Lactose: Für Patienten mit seltener, erblich bedingter Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Defizienz oder Glucose/Galactose-Malabsorptionssyndrom sind Mundidol retard 10 mg, 30 mg und 60 mg Filmtabletten nicht geeignet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Gleichzeitige Anwendung von ***Monoaminooxidase-Hemmern*** (z.B. Moclobemid) beziehungsweise Anwendung innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen ist kontraindiziert. (siehe auch Abschnitt 4.3). Es sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atem- und Kreislauffunktion möglich.

Nicht empfohlene Kombinationen

Die gleichzeitige Gabe von Morphin und ***zentral dämpfenden*** Substanzen kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der sedierenden und atemdepressiven Wirkung führen.

Die Patienten sollten entsprechend darüber informiert werden, dass der Konsum von weiteren Opiaten, anderen zentral dämpfenden Substanzen oder Arzneimitteln (wie z.B. Benzodiazepinen oder Hypnotika) in Anbetracht der Verstärkung der Atemdepression zum Tod durch Atemstillstand führen kann.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Mundidol retard Filmtabletten 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).

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Bei Kombination mit folgenden Substanzen, müssen die Patienten entsprechend überwacht werden, da Dosisreduktionen notwendig sein können:

- Sedativa, Hypnotika
- Neuroleptika (Phenothiazine, z.B. Perphenacin)
- Anästhetika (z.B. Barbiturate)

- Antidepressiva (z.B. Imipramin, Amitriptylin, Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram)
- Tranquilizer
- Gabapentin
- Muskelrelaxantien
- Antihistaminika (z.B. Meclozin)
- zentral wirksame Antihypertensiva
- Alkohol (Kombination ist zu vermeiden)

Gemischte ***Opioid-Agonisten/Antagonisten*** (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) sollen nicht an Patienten verabreicht werden, die mit einem reinen Opiat-Agonisten behandelt werden.
Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Morphin.
Der Plasmaspiegel von Morphin kann durch ***Rifampicin*** reduziert werden.
Über die gleichzeitige Anwendung von ***Ritonavir*** mit Morphin liegen zwar keine Pharmakokinetik-Daten vor, Ritonavir induziert jedoch hepatische Enzyme, die für die Glukuronidierung von Morphin verantwortlich sind, und könnte daher möglicherweise die Plasmakonzentration von Morphin reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden; siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.3.

Schwangerschaft

Da sich Morphin tierexperimentell als fruchtschädigend erwiesen hat, wird die Einnahme in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wegen der Gefahr von Atemdepressionen beim Neugeborenen ist eine Anwendung während der Geburt ebenfalls nicht empfohlen.
Mit dem Auftreten von Entzugserscheinungen muss beim Neugeborenen gerechnet werden, wenn die Mutter eine Dauertherapie mit Morphin erhalten hat.

Stillzeit

Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen, da Morphin in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Tierexperimentell zeigte Morphin ein teratogenes Potential und führte zu neurologischen beziehungsweise Verhaltensstörungen beim sich entwickelnden Organismus, während beim Menschen keine Hinweise auf Missbildungen oder fetotoxische Wirkungen von Morphin vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Morphin hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Beeinträchtigung des Wahrnehmungs- und Reaktionsvermögens darf kein Fahrzeug gelenkt und es dürfen auch keine gefährlichen Maschinen oder Werkzeuge bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdämpfung und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit.
Bei üblichen Dosen sind die häufigsten Nebenwirkungen von Morphin Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Benommenheit. Obstipation soll präventiv mit einem Laxans behandelt werden. Gegen Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika verabreicht werden. Bei der Dauerbehandlung sind Übelkeit und Erbrechen ungewöhnlich.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion

Endokrine Erkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit, Schlafstörungen
Gelegentlich: Agitiertheit, Euphorie, Halluzinationen, Stimmungsschwankungen
Nicht bekannt: Denkstörungen, Arzneimittelabhängigkeit, Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, unwillkürliche Muskelkontraktion
Gelegentlich: Konvulsionen, Parästhesien, Synkopen, erhöhter Muskeltonus
Sehr selten: Tremor, epileptische Krampfanfälle

Nicht bekannt: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Augenzittern
Nicht bekannt: Miosis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo
Herzerkrankungen
Gelegentlich: Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg von Herzfrequenz; Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen
Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypotonie, Gesichtsrötung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Lungenödem, Bronchospasmus, Atemdepression
Nicht bekannt: verminderter Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Sehr häufig: Nausea, Obstipation
Häufig: Abdominalschmerzen, Anorexie, Mundtrockenheit, Erbrechen
Gelegentlich: Ileus, Geschmacksstörungen, Dyspepsie
Selten: Erhöhung der Pankreasenzyme beziehungsweise Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme
Nicht bekannt: Gallenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Schwitzen, Rash
Gelegentlich: Urtikaria
Sehr selten: Exantheme
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege
Gelegentlich: Harnretention
Selten: Nierenkoliken
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Amenorrhoe, verminderte Libido, Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie, Ermüdung Unwohlsein, Pruritus
Gelegentlich: periphere Ödeme
Sehr selten: Schüttelfrost
Nicht bekannt: Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom
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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Symptome der Überdosierung
Zeichen von Morphin-Überdosierung beziehungsweise -Intoxikation sind Benommenheit, stecknadelkopfgroße Pupillen, Muskelschlaffheit, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie und Somnolenz bis hin zum Stupor und Koma. Kreislaufversagen und tiefes Koma mit letalem Ausgang können in besonders schweren Fällen auftreten. Über Rhabdomyolyse und Nierenversagen in Folge von Opioid-Überdosierung wurde berichtet.
Zerkleinern einer retardierten Darreichungsform führt bei Einnahme oder missbräuchlicher Injektion zu einer sofortigen Freisetzung von Morphin und kann eine letale Überdosierung zur Folge haben.
Therapie der Überdosierung
Hauptaugenmerk muss auf freie Atemwege gelegt werden.
Eine Überwachung der Atmung oder künstliche Beatmung ist erforderlich.
Eine Magenspülung kann bis zu 4 Stunden nach der Gabe von Retard-Präparaten angezeigt sein, um den nicht resorbierten Medikamentenanteil zu entfernen.
Reine Opioid-Antagonisten sind spezifische Antidote gegen die Wirkungen einer Opioid-Überdosierung. Weitere unterstützende Maßnahmen müssen nach Bedarf eingesetzt werden.

Bei massiver Überdosierung ist die i.v.-Gabe von 0,8 mg Naloxon angezeigt. In 2- bis 3-minütigen Abständen muss diese Einzeldosis solange wie nötig wiederholt werden. Naloxon kann auch mittels Infusion von 2 mg in 500 ml Kochsalzlösung oder 5%iger Dextrose (0,004 mg/ml) verabreicht werden.
Bei weniger schweren Überdosierungen soll 0,2 mg Naloxon i.v. verabreicht werden, gefolgt von 0,1 mg alle 2 Minuten nach Bedarf.
Die Dosis des Morphin-Antagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg/kg KG.
Die Infusionsgeschwindigkeit sollte auf die vorhergehende Bolusverabreichung und auf das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein.
Da die Wirkdauer von Naloxon relativ kurz ist, muss der Patient sorgfältig bis zum zuverlässigen Wiedereintritt der spontanen Atmung überwacht werden. Bei der weiteren Behandlung der Überdosierung ist zu beachten, dass aus Mundidol retard Filmtabletten bis zu 12 Stunden Morphin freigesetzt wird.
Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression als Folge einer Morphinüberdosierung vorliegen. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Morphin abhängig sind, mit Vorsicht angewendet werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Morphinwirkung kann in solchen Fällen ein akutes Entzugssyndrom bewirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: natürliches Opiumalkaloid.
ATC Code N02A A01.
Morphin ist ein Opioid-Agonist, insbesondere an den My-Rezeptoren und in geringerem Ausmaß an den Kappa-Rezeptoren im ZNS. Vermutlich vermitteln My-Rezeptoren supraspinale Analgesie, Atemdepression sowie Euphorie und Kappa-Rezeptoren spinale Analgesie, Miosis und Sedierung. Morphin wirkt auch direkt auf das Nervengeflecht der Darmwand und verursacht Obstipation.

Zentrales Nervensystem

Die primären therapeutischen Wirkungen von Morphin sind Analgesie und Sedierung. Morphin bewirkt eine Atemdepression durch direkte Wirkung auf das Atemzentrum im Hirnstamm.
Morphin unterdrückt den Hustenreflex durch direkte Wirkung auf das Hustenzentrum in der Medulla. Antitussive Wirkungen können bei Dosen auftreten, die geringer sind als die normalerweise für eine Analgesie benötigten.
Morphin kann selbst bei vollständiger Dunkelheit eine Miosis verursachen. Stecknadelkopfgroße Pupillen sind ein Zeichen einer Narkotika-Überdosierung, sind jedoch nicht pathognomonisch (so etwa können pontine Läsionen hämorrhagischen oder ischämischen Ursprungs ähnliche Wirkungen zur Folge haben). Bei einer Hypoxie in Zusammenhang mit einer Morphin-Überdosierung könnte eher eine Mydriasis als eine Miosis auftreten.

Gastrointestinaltrakt und glatte Muskulatur

Morphin bewirkt eine Verminderung der Motilität in Verbindung mit einer Tonuserhöhung der glatten Muskulatur im Magenantrum und im Duodenum. Die Verdauung im Dünndarm ist verzögert und die propulsiven Kontraktionen sind reduziert. Die propulsive Peristaltik im Dickdarm ist vermindert, während ein bis zum Spasmus erhöhter Tonus zu Obstipation führen kann.
Morphin erhöht generell den Tonus der glatten Muskulatur, speziell des Schließmuskels des Gastro-Intestinal-Traktes und der Gallenwege. Morphin kann einen Spasmus des Sphinkter Oddi und damit eine Erhöhung des intrabiliären Druckes auslösen.

Kardiovaskuläres System

Morphin kann zu einer Freisetzung von Histamin mit oder ohne periphere Vasodilatation führen. Zu den möglichen Zeichen einer Histaminfreisetzung und/oder einer peripheren Vasodilatation können Pruritus, Flush, Augenrötung, Schwitzen und/oder orthostatische Hypotonie zählen.

Endokrines System

Opiate können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-System beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen unter anderem eine Erhöhung der Serumwerte von Prolaktin und Verminderungen der Plasmakonzentrationen von Cortisol, Östrogen und Testosteron in Verbindung mit zu niedrigen oder normalen ACTH-, LH- oder FSH-Spiegeln. Diese Hormonveränderungen können auch klinische Symptome zur Folge haben.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und tierexperimentelle Studien zeigen verschiedene andere Wirkungen von natürlichen Opioiden wie Morphin auf Komponenten des Immunsystems, wobei allerdings die klinische Relevanz dieser Befunde nicht bekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Morphin wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Die relative Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung von Morphin beträgt ca. 32 % (27 – 36 %). Die Resorption von Morphin wird kaum durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Maximale Blutspiegel werden ca.

2,3 ± 1,1 Stunden nach oraler Applikation von Mundidol retard Filmtabletten erreicht.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Morphin ist in einem großen Bereich dosislinear. Morphin bindet zu ca. 30 % an Serumeiweiß, die Verteilung ins Gewebe ist gering (V_d ca. 3 l/kg). Morphin passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Morphin wird primär zu Morphin-3-Glucuronid (ca. 60 %) und Morphin-6-Glucuronid (ca. 30 %) metabolisiert. Morphin-6-Glucuronid wirkt an Opioid-Rezeptoren agonistisch, Morphin-3- Glucuronid bindet kaum an Opioid-Rezeptoren. Die Plasmakonzentrationen (beurteilt anhand der AUC) von Morphin-3-Glucuronid sind ca. 8-fach höher als von Morphin, die von Morphin-6-Glucuronid ca. 1,5-fach höher als von Morphin.

Elimination

Die Halbwertzeit der Ausscheidung von Morphinsulfat unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Sie beträgt nach intravenöser Verabreichung 1,7 - 4,5 Stunden. Bei oraler Verabreichung der Retard Filmtabletten beträgt die virtuelle Halbwertzeit 8,3 +/-2,7 Stunden. Morphin wird zu ca. 90 % in Form seiner Metabolite (Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6- Glucuronid), größtenteils renal und nur zu einem geringen Teil biliär, ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Untersuchungen erwies sich Morphinsulfat sowohl in Keimzellen als auch in Körperzellen von Tieren als chromosomenschädigend. Ein genotoxisches Potential muss auch beim Menschen angenommen werden. Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential von Morphin liegen nicht vor. In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass Morphin das Tumorwachstum verstärken kann. Tierexperimentell zeigte Morphin ein teratogenes Potential und führte zu neurologischen beziehungsweise Verhaltensstörungen beim sich entwickelnden Organismus, während beim Menschen keine Hinweise auf Missbildungen oder fetotoxische Wirkungen von Morphin vorliegen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10 mg

Tablettenkern:

Lactose (wasserfrei)
Hydroxyethylcellulose
Cetylstearylalkohol
Magnesiumstearat
Talkum

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert)
Titandioxid (E-171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid gelb (E-172)
Eisenoxid rot (E-172)
Eisenoxid schwarz (E-172)

30 mg

Tablettenkern:

Lactose
Hydroxyethylcellulose
Cetylstearylalkohol
Magnesiumstearat
Talkum

Tablettenüberzug:

Opadry violett OY-6708

60 mg

Tablettenkern:

Lactose
Hydroxyethylcellulose
Cetylstearylalkohol
Magnesiumstearat
Talkum
Tablettenüberzug:
Chinolingelb (E-104)
Erythrosin (E-127)
Gelborange S (E-110)
Hypromellose

Macrogol
Titandioxid (E-171)
100 mg
Tablettenkern:
Hydroxyethylcellulose
Cetylstearylalkohol
Magnesiumstearat
Talkum
Tablettenüberzug:
Eisenoxid gelb (E-172)
Eisenoxid schwarz (E-172)
Hypromellose
Indigotin I (E-132)
Macrogol
Titandioxid (E-171)
200 mg
Tablettenkern:
Hydroxyethylcellulose
Cetylstearylalkohol
Magnesiumstearat
Talkum
Tablettenüberzug:
Macrogol 400
Chinolingelb (E-104)
Hypromellose
Titandioxid (E-171)
Brillantblau FCF (E-133).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Verpackungsart: Blisterpackung aus Aluminiumfolie und PVC/PVDC
Folie Packungsgrößen: 10 und 30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Die Tabletten müssen sicher und außerhalb der Sicht- und Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer
1–19435

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
4. September 1991 / 26. Jänner 2012

10. Stand der Information
Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.