

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

M-long 10 mg, Hartkapseln, retardiert
M-long 30 mg, Hartkapseln, retardiert
M-long 60 mg, Hartkapseln, retardiert
M-long 100 mg, Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Morphinsulfat

1 Hartkapsel, retardiert M-long 10 mg enthält 10 mg Morphinsulfat entsprechend 7,5 mg Morphin.

1 Hartkapsel, retardiert M-long 30 mg enthält 30 mg Morphinsulfat entsprechend 22,5 mg Morphin.

1 Hartkapsel, retardiert M-long 60 mg enthält 60 mg Morphinsulfat entsprechend 45 mg Morphin.

1 Hartkapsel, retardiert M-long 100 mg enthält 100 mg Morphinsulfat entsprechend 75 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardkapseln

M-long 10 mg

Weißer, schwach gelbliche Kugelchen (Pellets) in länglicher Kapsel mit undurchsichtigem gelbem Oberteil und transparentem Unterteil. Kapsel ist mit „10“ bedruckt.

M-long 30 mg

Weißer, schwach gelbliche Kugelchen (Pellets) in länglicher Kapsel mit undurchsichtigem rosafarbenem Oberteil und transparentem Unterteil. Kapsel ist mit „30“ bedruckt.

M-long 60 mg

Weißer, schwach gelbliche Kugelchen (Pellets) in länglicher Kapsel mit undurchsichtigem orangefarbenem Oberteil und transparentem Unterteil. Kapsel ist mit „60“ bedruckt.

M-long 100 mg

Weißer, schwach gelbliche Kugelchen (Pellets) in länglicher Kapsel mit undurchsichtigem weißem Oberteil und transparentem Unterteil. Kapsel ist mit „100“ bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen

4.2 Dosierung- und Art 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 M-long 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

1 Hartkapsel, retardiert M-long 10 mg 2-mal täglich (entsprechend 15 mg Morphin/Tag).

1 Hartkapsel, retardiert M-long 30 mg 2-mal täglich (entsprechend 45 mg Morphin/Tag).

1 Hartkapsel, retardiert M-long 60 mg 2-mal täglich (entsprechend 90 mg Morphin/Tag).

1 Hartkapsel, retardiert M-long 100 mg 2-mal täglich (entsprechend 150 mg Morphin/Tag).

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll M-long 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 Dosisinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind. Gegebenenfalls ist auf geringere Wirkstoffstärken auszuweichen.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren ist M-long 100 mg im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von Dosisstärken mit weniger als 100 mg Morphin bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

Besondere Hinweise zur Dosisinstellung

Zur ersten Dosisinstellung sollten schnell freisetzende Morphinzubereitungen genutzt werden. Für eine Neueinstellung der Dosis kommen gegebenenfalls Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Anwendung, eventuell auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Retardformulierungen.

Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf Morphin-Retardformulierungen 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/Morphinhydrochlorid 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, beziehungsweise 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 wirksame Dosis angestrebt werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist die Dosierung nach einem festen Zeitplan vorzuziehen.

Bei Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z. B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, ist nach der Maßnahme die Dosis neu einzustellen.

Umstellung von anderen oralen Morphin-Präparaten auf M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg:

Diese Patienten können auf M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg umgestellt werden, indem etwa die Hälfte der gesamten Tagesdosis des Patienten als M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg in einem 12-Stunden-Intervall verabreicht wird. Die Dosis ist dann nach Bedarf entsprechend anzupassen.

Umstellung von parenteraler Morphin-Gabe auf M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg:

Beim Wechsel der Applikation von parenteraler auf orale Gabe gilt näherungsweise ein Wirkverhältnis von 3 zu 1, d.h., die parenterale Tages-Dosis muss mit dem Faktor 3 multipliziert werden. Diese Dosis wird auf zwei Einzelgaben verteilt.

Umstellung von anderen Opioiden auf M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg:

Für die Kalkulation der erforderlichen M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg-Dosis berücksichtigen Sie die Äquivalenzdosis und die Bioverfügbarkeit des vorher angewendeten Opioids.

Aufgrund der unterschiedlichen individuellen Morphin-Sensibilität des Patienten sollte zu Beginn der Behandlung zurückhaltend dosiert werden, d.h., der Tages-Morphinbedarf sollte nicht überschätzt werden.

Umstellung von M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg auf andere orale Präparate mit retardierter Morphin-Freisetzung:

Bei der Umstellung von M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg auf andere Präparate mit retardierter Morphin-Freisetzung ist nicht in jedem Fall Bioäquivalenz gegeben. Dies trifft insbesondere für Präparate mit 24-Stunden-Galenik im Vergleich zur 12-Stunden-Galenik von M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg zu. Dies kann trotz gleicher Tagesdosis anfangs zu veränderter Schmerzwahrnehmung beim Patienten führen.

Art und Dauer der Anwendung

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

Die Kugelchen (Pellets) in den Kapseln dürfen nicht gekaut, zerdrückt oder gelöst werden.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden kann die Kapsel geöffnet und die Pellets in eine kleine Menge halbfester Nahrungsmittel wie Apfelmus, Marmelade oder Joghurt gemischt eingenommen werden. Diese Mischung soll innerhalb weniger Minuten nach Zubereitung eingenommen werden. Die Kugelchen selbst dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden. Der Mund sollte dann ausgespült werden, um sicher zu sein, dass der gesamte Kapselinhalt geschluckt worden ist. Eine Applikation über eine Magensonde mit einem Durchmesser von mindestens 16

FG und einem offenen distalen Ende oder mit lateralen Öffnungen ist ebenfalls möglich. Nach der Applikation sollte die Sonde mit 30 bis 50 ml Wasser gespült werden.

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

M-long sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit M-long erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Anwendungspausen), ob und inwieweit dies medizinisch erforderlich ist. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen. Bei chronischen Schmerzzuständen ist ein festes Dosierungsschema vorzuziehen.

Da das Risiko des Auftretens von Entzugerscheinungen bei plötzlichem Behandlungsabbruch größer ist, sollte die Dosierung schrittweise verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

M-long dürfen nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von M-long, Hartkapseln, retardiert
- Ileus
- akutem Bronchialasthma
- Atemdepression (in Abwesenheit von Geräten, die zur Wiederbelebung notwendig sind oder in einer nicht überwachten Umgebung)
- akutem Abdomen
- Alkoholintoxikation

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung und gegebenenfalls eine Dosisreduktion ist erforderlich bei

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss (siehe Abschnitt 4.3)
- 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
- Hypothyreose
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen

Um die Retardierung der in den Hartkapseln enthaltenen Granula nicht zu beeinträchtigen, müssen die Hartkapseln beziehungsweise ihr Inhalt als Ganzes geschluckt wer-

den und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Granula führt zu einer schnellen Wirkstoff-Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

M-long sind nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von M-long, Hartkapseln, retardiert kann wegen der Bestandteile (*insbesondere von Talkum*) zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen (z. B. *Lungengranulomen*) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Die Anwendung von Morphin kann zur Entwicklung körperlicher Abhängigkeit führen. Das Absetzen nach wiederholter Anwendung oder Applikation eines Opiatantagonisten kann ein typisches Entzugsbild (Entzugssyndrom) auslösen.

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko psychischer Abhängigkeit deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten.

M-long, Hartkapseln, retardiert 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 intra-abdominelle Komplikationen, wie z. B. eine Darmperforation, maskiert 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).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und M-long können vermehrt Nebenwirkungen von M-long auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von M-long kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten M-long nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Anwendung oder Einnahme von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquillizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, 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 M-long 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 Muskelrelaxanzien verstärkt werden.

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opioid-Anwendung sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf das Zentralnervensystem sowie auf die Atmungs- und Kreislauffunktion mit Pethidin beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung oder Einnahme von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

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 Schädigungspotenzial für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur eingenommen 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 Entzugerscheinungen 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 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 (≥ 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 wie Urtikaria, Pruritus
Es kann zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen.

Endokrine Erkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Morphin zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) auftreten.

Sehr häufig: Stimmungsveränderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie.

Häufig: Veränderungen der Aktiviertheit (meist Dämpfung, aber auch Steigerung oder Erregungszustände), Schlaflosigkeit und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Verwirrtheit).

Sehr selten: Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Morphin führt zur Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis hin zur Benommenheit. Es kann eine allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall auftreten.

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.
Sehr selten: Tremor, unwillkürliches Muskelzucken, epileptische Krampfanfälle.

Insbesondere in hoher Dosierung Hyperalgesie oder Allodynie, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Morphin ansprechen (gegebenenfalls Dosisreduktion oder Opioidrotation erforderlich!)

Augenerkrankungen

Sehr selten: verschwommenes Sehen, Doppelsehen und Augenzittern.

Pupillenverengung ist ein typischer Begleiteffekt.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Bradykardie.
Nicht bekannt: Herzklopfen, Herzversagen.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie.
Nicht bekannt: Gesichtsrötungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums

Selten: Bronchospasmen.
Sehr selten: Dyspnoe.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind nicht kardiogen bedingte Lungenödeme beobachtet worden.

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdämpfung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Dosisabhängig können Übelkeit und Mundtrockenheit auftreten.
Bei Dauerbehandlung ist Verstopfung ein typischer Begleiteffekt.

Häufig: Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Appetitlosigkeit, Dyspepsie und Geschmacksveränderungen.

Selten: Pankreatitis.
Sehr selten: Darmverschluss, Bauchschmerzen, Zahnveränderungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Therapie nicht hergestellt werden konnte.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkoliken.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.
Sehr selten: andere Hautausschläge wie Exantheme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelstarre.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Störungen bei der Blasenentleerung.
Seiten: Nierenkoliken.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Verminderung der Libido oder Potenzschwäche, Amenorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen.

Selten: Entzugerscheinungen.
Sehr selten: Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, periphere Ödeme (bilden sich nach Absetzen zurück).

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Pankreasenzymen.
Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme.

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: <http://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 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 (auf 2 bis 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 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 intravenös) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1- bis 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,

sodass 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 Wärmeverlusten 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, tranquillierend, atemdepressiv, miochisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteeffekt) und geringgradig blutdruck- und herzfrequenzsenkend.

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, 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 Wirkstoff-Freisetzung 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 Bio-

verfügbarkeit (20–40 %) ist auf einen ausgeprägten First-Pass-Effekt zurückzuführen.

Verteilung:

C_{max} wird nach oraler Einnahme von einer 60 mg Retardtablette (bei Probanden) nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,1$ Stunden 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 intravenöser Einmalgabe von 4–10 mg angegeben. Hohe Gewebekonzentrationen findet man in der Leber, Niere, im Gastrointestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation:

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

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 von ca. 9 Stunden gefunden. Etwa 10 % der Morphin-Glucuronide werden über die Galle mit den Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 einer 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 tumorerzeugendes Potenzial von Morphin liegen nicht vor.

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotenzial 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

Bestandteile aller Wirkstärken:

Sucrose,
Maisstärke,
Macrogol 4000,
Ethylcellulose,
Hexadecan-1-ol,
Natriumdodecylsulfat,
Dibutyldecandioat,
Talkum,
Gelatine,
Titandioxid (E 171),
Eisen(II,III)-oxid (E 172),
Schwarze Tinte.

Zusätzliche Bestandteile einzelner Wirkstärken:

M-long 10 mg

Eisen(III)-hydroxid-oxid-Monohydrat (E 172)

M-long 30 mg

Eisen(III)-oxid (E 172)

M-long 60 mg

Eisen(III)-hydroxid-oxid-Monohydrat (E 172);
Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die PVC-Aluminium-Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

M-long 10 mg/30 mg/60 mg/100 mg, Hartkapseln, retardiert in allen Stärken:
PVC-Aluminium-Blister Packung mit 20 Hartkapseln
PVC-Aluminium-Blister Packung mit 50 Hartkapseln
PVC-Aluminium-Blister Packung mit 100 Hartkapseln
PVC-Aluminium-Blister Klinikpackung mit 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH • 52099 Aachen
Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112
E-Mail: service@grunenthal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

M-long 10 mg, Hartkapseln, retardiert:
Zul.-Nr.: 30173.00.00
M-long 30 mg, Hartkapseln, retardiert:
Zul.-Nr.: 30173.01.00
M-long 60 mg, Hartkapseln, retardiert:
Zul.-Nr.: 30173.02.00
M-long 100 mg, Hartkapseln, retardiert:
Zul.-Nr.: 30173.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.03.1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt