

M-beta® 10	Retardtabletten
M-beta® 30	Retardtabletten
M-beta® 60	Retardtabletten
M-beta® 100	Retardtabletten

1. Bezeichnung der Arzneimittel

M-beta 10
10 mg, Retardtabletten

M-beta 30
30 mg, Retardtabletten

M-beta 60
60 mg, Retardtabletten

M-beta 100
100 mg, Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

M-beta 10:
1 Retardtablette enthält 10 mg Morphin-sulfat, entsprechend 7,5 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 102,35 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) pro Tablette.

M-beta 30:
1 Retardtablette enthält 30 mg Morphin-sulfat, entsprechend 22,6 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 83,35 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) und 0,001 mg Ponceau 4 R pro Tablette.

M-beta 60:
1 Retardtablette enthält 60 mg Morphin-sulfat, entsprechend 45,2 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 54,85 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat), 0,0001 mg Gelborange S und 0,004 mg Ponceau 4 R pro Tablette.

M-beta 100:
1 Retardtablette enthält 100 mg Morphin-sulfat, entsprechend 75,3 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten

M-beta 10:
Gräulich pinkfarbene, runde Retardtablette mit Prägung „10“, Durchmesser ca. 7 mm.

M-beta 30:
Gräulich blaue, runde Retardtablette mit Prägung „30“, Durchmesser ca. 7 mm.

M-beta 60:
Pinkfarbene, runde Retardtablette mit Prägung „60“, Durchmesser ca. 7 mm.

M-beta 100:
Gräulich weiße, runde Retardtablette mit Prägung „100“, Durchmesser ca. 7 mm.

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 M-beta 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

M-beta 10:

1 Retardtablette 2-mal täglich (entsprechend 15 mg Morphin/Tag).

M-beta 30:

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

M-beta 60:

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

M-beta 100:

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

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren ist M-beta 100 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 Dosis-einstellung

Zur ersten Dosis-einstellung sollten schnell freisetzen-de 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 und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernde wirksame Dosis angestrebt werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

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

Art der Anwendung

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

Anwendungsdauer

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

Morphin sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Morphin 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 Schmerz-zuständen ist einem festen Dosierungsschema der Vorzug zu geben.

M-beta® 10	Retardtabletten
M-beta® 30	Retardtabletten
M-beta® 60	Retardtabletten
M-beta® 100	Retardtabletten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4 R (M-beta 30/60), Gelborange S (M-beta 60) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- Akutes Abdomen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung und ggf. Dosisreduktion ist erforderlich bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss (schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schweres Bronchialasthma),
- Cor pulmonale,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird,
- Hypotension bei Hypovolämie,
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harverhalt),
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege,
- Gallenwegserkrankungen,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Phäochromozytom,
- Pankreatitis,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- Hypothyreose,
- epileptischen Anfallsleiden oder erhöhter Neigung zu Krampfanfällen.

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

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

M-beta ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von M-beta kann wegen der

Bestandteile zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen (z. B. Lungengranulomen) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Bei längerfristiger Anwendung von Morphin kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von Morphin 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 Morphin entwickeln. Daher ist Morphin bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

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

Morphin 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 einer Hyperalgesie, die sehr selten insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Morphin 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.

Die Anwendung von M-beta kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten M-beta 10/-30/-60 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und anderer 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 Komats.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Morphin 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 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 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt. Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

M-beta® 10	Retardtabletten
M-beta® 30	Retardtabletten
M-beta® 60	Retardtabletten
M-beta® 100	Retardtabletten

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft längere Zeit Morphin erhalten haben, wurden Entzugsserscheinungen beschrieben. Neugeborene sollten daher auf Anzeichen eines Entzugssyndroms überwacht werden. Neugeborene, deren Mütter in den letzten 3 – 4 Wochen vor der Geburt Morphin erhalten haben, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden und sollten gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Da beim Säugling klinisch relevante Konzentrationen erreicht werden können, ist vom Stillen abzuraten.

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

Morphin kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist.

Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und 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 Reaktionen

M-beta 30/-60: Ponceau 4 R (M-beta 30/-60) und Gelborange S (M-beta 60) können Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychische Erkrankungen

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

Sehr häufig: Stimmungsänderungen meist, Euphorie aber auch Dysphorie

Häufig: Veränderungen der Aktiviertheit (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen), Verwirrheitszustände

Sehr selten: Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen

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

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

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis

Sehr selten: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo

Herzkrankungen

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 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, Urtikaria, Pruritus

Sehr selten: Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Muskelspasmen, Muskelrigidität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hamretention

Selten: Nierenkoliken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Erektionsstörungen, Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein

Selten: Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimitteltzugssyndrom

Sehr selten: Asthenie, Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Müdigkeit, Toleranzentwicklung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen, anzuzeigen.

M-beta® 10	Retardtabletten
M-beta® 30	Retardtabletten
M-beta® 60	Retardtabletten
M-beta® 100	Retardtabletten

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Da die Empfindlichkeit auf Morphin individuell stark schwankt, können Intoxikationserscheinungen beim Erwachsenen ab Einzeldosen auftreten, die einer subkutanen und intravenösen Gabe von ca. 30 mg entsprechen. Bei Karzinompatienten werden diese Werte oft überschritten, ohne gravierende Nebenwirkungen hervorzurufen.

Die Opioidvergiftung äußert sich durch die Trias: Miosis, Atemdepression und Koma. Die Pupillen sind zunächst stechnadelkopfgroß. Bei starker Hypoxie dilatieren sie jedoch. Die Atmung ist stark reduziert (bis auf 2–4 Atemzüge pro Minute). Der Patient wird zyanotisch.

Überdosierung mit Morphin führt weiterhin zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse bis hin zum Nierenversagen können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert, gelegentlich können, insbesondere bei Kindern, generalisierte Krämpfe auftreten. Der Tod tritt meist durch Ateminsuffizienz oder durch Komplikationen wie z. B. pulmonales Ödem ein.

Therapie von Intoxikationen

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opioidantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon i. v.) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1–3-mal in dreiminütigen Abständen wiederholt werden, bis die Atemfrequenz normalisiert ist und der Patient auf Schmerzreize reagiert.

Strenge Überwachung (mind. 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer ist als die des Morphins, so dass mit einem erneuten Auftreten der Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Die Dosis des Opioidantagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg pro kg Körpergewicht.

Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor 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 opioidagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

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

Bei fortgesetzter Anwendung von Morphin nimmt die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Morphin ab. Diese Gewöhnung kann so ausgeprägt sein, dass Dosen vertragen werden, die bei erstmaliger Anwendung infolge Atemdepression toxisch wirken. Aufgrund der euphorischen Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe auch Abschnitt 4.4).

Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkteren im Bereich der Gallenwege, Steigerung des Tonus der Harnblasenmuskulatur und des Blasenschließmuskels, Verzögerung der Magenentleerung durch Pyloruskonstriktion, Hautrötung, Urtikaria und Juckreiz durch Histaminfreisetzung sowie bei Asthmatikern Bronchospasmus, Beeinflussung der hypothysär-hypothalamischen Achse und damit Beeinflussung der Hormonwirkung von Kortikoiden, Sexualhormonen, Prolaktin und antidiuretischem Hormon. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

C_{max} wird nach oraler Einnahme von einer 60 mg Retardtablette (bei Probanden) nach durchschnittlich 2,3 ± 1,1 h erreicht. Morphin wird zu ca. 20–35 % an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Morphin wird mit 1,0–4,7 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-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-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 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 den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorigenes Potential

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein 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.

M-beta® 10	Retardtabletten
M-beta® 30	Retardtabletten
M-beta® 60	Retardtabletten
M-beta® 100	Retardtabletten

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
 Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Macrogol 400
 Titandioxid (E 171)

zusätzlich für M-beta 10:

Lactose-Monohydrat
 Eisenoxide und -hydroxide
 Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

zusätzlich für M-beta 30:

Lactose-Monohydrat
 Ponceau 4 R, Aluminiumsalz (E 124)
 Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

zusätzlich für M-beta 60:

Lactose-Monohydrat
 Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)
 Ponceau 4 R, Aluminiumsalz (E 124)

zusätzlich für M-beta 100:

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

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 zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PVDC/Al-Blisterverpackung

Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten
 Klinikpackung mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

betapharm Arzneimittel GmbH
 Kobelweg 95, 86156 Augsburg
 Telefon 0821 748810
 Telefax 0821 74881420
 E-Mail: info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 0800 7488100
 Telefax 0800 7488120

8. Zulassungsnummern

M-beta 10: 40116.00.00
M-beta 30: 40116.01.00
M-beta 60: 40116.02.00
M-beta 100: 40116.03.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 29.10.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
 18.12.2003

10. Stand der Information

Mai 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel