

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Substitol retard 120 mg Kapseln

Substitol retard 200 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Je 1 Kapsel enthält:

120 mg Morphinsulfat, entsprechend 90 mg Morphin.

200 mg Morphinsulfat entsprechend 150 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Spuren von Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retard-Pellets, weiß bis gelblich, in einer Hartkapsel.

120 mg: olivfarbene Kapseln, mit MS OD 120 bedruckt.

200 mg: rostfarbene Kapseln, mit MS OD 200 bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitol retard Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zur oralen Substitutionsbehandlung (Erhaltungstherapie) bei Opiatabhängigkeit.

Der Suchtgift-Verordnung in der jeweils gültigen Fassung sowie der Weiterbildungsverordnung orale Substitution ist bei der Indikationsstellung (Wahl des Substitutionsmittels) entsprechend Folge zu leisten.

Die orale Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger wird im Rahmen einer entsprechenden medizinischen Überwachung und umfassenden psychosozialen Betreuung durchgeführt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Substitol retard Kapseln sollen alle 24 Stunden eingenommen werden.

Die Tagesdosis ist individuell unter Verwendung der Kapselstärken 120 mg und 200 mg zu verordnen und auf einmal einzunehmen.

Die besonderen Bestimmungen der Suchtgiftverordnung betreffend retardiertes Morphin sind zu beachten.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Substitol retard Kapseln bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene

Die Initialdosis beträgt im Allgemeinen eine 120 mg Substitol retard Kapsel pro Tag. Die besonderen Bestimmungen der Suchtgiftverordnung für retardiertes Morphin sind zu beachten (z.B. bei Behandlung von Patienten, die das 20. Lebensjahr noch nicht vollendet haben). Weitere Informationen zur Dosierung ab dem Abschnitt „Therapiebeginn“ (weiter unten).

Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahren)

Es liegen keine Daten zu älteren Patienten vor.

Gegebenenfalls ist zu berücksichtigen, dass Patienten im höheren Lebensalter und Patienten mit schlechtem körperlichen Allgemeinzustand empfindlicher auf Morphin reagieren können. Die DosisEinstellung soll dementsprechend mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Patienten mit Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist eine Dosisreduktion zu empfehlen.

Therapiebeginn

Bei Vorkonsum von illegalen Opiaten hat zur Vermeidung einer potenziellen Überdosierung die Tagesdosis 120 mg zu betragen. Allfällige Verfälschungen des illegalen Opiats (wie z.B. der Reinheitsgrad von Straßenheroin) sind zu bedenken.

Weiters zu beachten ist der Verlust der Opiattoleranz, der innerhalb weniger Tage möglich ist.

Die Tagesdosis wird schrittweise durch eine tägliche Erhöhung bis zur klinisch erforderlichen Vermeidung von Entzugerscheinungen bzw. bis zur ausreichenden Unterdrückung des Opiat-Verlangens erhöht. Üblicherweise wird innerhalb von 1-2 Wochen die optimale Dosis erreicht.

Fortgesetzte Behandlung

Die Tagesdosis hängt vom individuell vereinbarten Behandlungsziel und der Schwere der Erkrankung ab.

Bei stabilisiertem psychischem und physischem Zustand beträgt die Tagesdosis im Allgemeinen 300 mg - 600 mg (Morphinsulfat), gegebenenfalls kann die Tagesdosis auf 600 mg - 800 mg erhöht werden, sofern dies für eine ausreichende Unterdrückung des Opiatverlangens („Heroin-Blockade“) erforderlich ist.

In seltenen Fällen kann eine Tagesdosis von 800 bis 1200 mg angezeigt sein. Tagesdosen von 1200 mg sollen nicht überschritten werden. Die Möglichkeit der beabsichtigten Diversion ist immer entsprechend zu berücksichtigen.

Umstellung von Methadon auf Substitol retard Kapseln

Das Dosisverhältnis beträgt üblicherweise 1:6 bis 1:8, d.h. eine Tagesdosis von 60 mg Methadonhydrochlorid entspricht einer Tagesdosis von 360 - 480 mg Substitol retard. Die Umstellung kann von einem Tag zum anderen erfolgen. Eine weitere schrittweise Anpassung bis zur optimalen Tagesdosis kann erforderlich sein, z.B. abhängig von individuellen Schwankungen in der Opiattoleranz bzw. Bioverfügbarkeit. Das Dosisverhältnis von 1:8 soll in Anbetracht potenzieller Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Umstellung von Buprenorphin auf Substitol retard Kapseln

Es gibt keine durch klinische Studien bestätigten Erfahrungswerte.

Umstellung von anderen Morphin-Präparaten mit verzögerter Freisetzung auf Substitol retard Kapseln

Die Bioäquivalenz unterschiedlicher Morphin-Präparate mit verzögerter Freisetzung kann nicht gewährleistet werden. Es wird daher betont, dass Patienten, die auf eine wirksame Dosis titriert worden sind, nicht ohne erneute Dosistitration und klinische Untersuchung umgestellt werden dürfen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln werden im Ganzen eingenommen, und zwar die gesamte Tagesdosis auf einmal. Alternativ kann nach dem Öffnen der Kapsel der Inhalt (Retard-Pellets) in einen Becher gefüllt eingenommen und Wasser nachgetrunken werden oder in kaltem Wasser suspendiert und eingenommen werden.

Die Suspension muss unmittelbar vor der Verabreichung hergestellt werden, da sonst ein Verlust des Retard-Mechanismus erfolgt und den Patienten gefährdet.

Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die (orale) Anwendung die einzig zulässige und sichere Verabreichungsart für dieses Arzneimittel ist und ihn mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauches informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kapseln und deren Inhalt dürfen weder zerkaut oder zerkleinert, noch aufgelöst und injiziert werden, da dies zu schweren Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf bzw. zu schweren lokalen Reaktionen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Eine tägliche, kontrollierte Einnahme unter Sicht (z.B. in der Apotheke) gemäß Suchtgiftverordnung muss gewährleistet sein. Ausnahmen von dieser Vorgabe sind nur gemäß jeweils letztgültiger Fassung der Suchtgiftverordnung möglich, wobei die besonderen Bestimmungen für retardiertes Morphin zu beachten sind.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Substitol retard Kapseln sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Substitol retard Kapseln nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Dosisreduktion hat schrittweise, gegebenenfalls über Monate zu erfolgen, wobei besonders auf einen möglichen Beikonsum zu achten ist (supervidierte Harnproben).

Das rasche Absetzen von Substitol retard Kapseln führt zu Entzugserscheinungen und die Opiattoleranz nimmt innerhalb kürzester Zeit ab. Hohe Opiatdosen werden nur dann vertragen, wenn diese über längere Zeit eingenommen wurden. Der Patient muss deshalb über die Opiattoleranz und die Gefahren eines Rückfalls inklusive tödlicher Überdosierung mit entsprechender Deutlichkeit aufgeklärt werden.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem vereinbarten Behandlungsziel. Substitol retard Kapseln sollten nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD),
- schweres Bronchialasthma,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- paralytischer Ileus,
- Kopfverletzungen,
- Epilepsie oder erhöhte Neigung zu Krampfanfällen (Morphin senkt die Anfallsschwelle)
- Begleittherapie mit Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen,
- Verlegung der Atemwege durch Sekretstau,
- akutes Abdomen,
- verzögerte Magenentleerung,
- akute Lebererkrankung,
- Alkoholismus, Delirium tremens,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2),
- Anwendung in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Verabreichung präoperativ oder innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die gleichzeitige Anwendung von Substitol retard Kapseln und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist eine gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Substitol retard Kapseln gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. 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).

Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren

Eine verminderte Wirksamkeit der P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie wurde innerhalb des ersten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y₁₂-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

Begleiterkrankungen mit erhöhtem Risiko

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit

- stark beeinträchtigter respiratorischer Funktion
- Atemdepression (siehe unten)
- schwerem Cor pulmonale
- Schlafapnoe
- gleichzeitiger Verabreichung von ZNS-Depressiva (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- gleichzeitiger Verabreichung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOs, siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Toleranz, physischer Abhängigkeit und Entzug (siehe unten)
- Opioidsgebrauchsstörung,
- psychische Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese (siehe unten)

- intrakraniellen Verletzungen oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Gallenwegserkrankungen
- Pankreatitis
- stark eingeschränkter Nierenfunktion
- stark eingeschränkter Leberfunktion
- Obstipation
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Verdacht auf paralytischen Ileus (sofortiges Absetzen von Substitol retard Kapseln ist erforderlich)
- Hypothyreose
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Urethrastrikturen, Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Tumor der Nebenniere (Phäochromozytom)

Atemdepression

Das primäre Risiko einer Opiatüberdosierung ist Atemdepression.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Opioide können auch zu einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Schlafapnoe führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von ZNS-Depressiva

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und Sedativa, wie z.B. Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist eine gleichzeitige Anwendung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen.

Wenn die Entscheidung getroffen wird, Morphin gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

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).

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOs)

Substitol retard Kapseln dürfen bei Patienten, die MAOs einnehmen oder die in den letzten zwei Wochen MAOs erhalten haben, nicht angewendet werden (siehe 4.3).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Substitol retard Kapseln können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Substitol retard Kapseln kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid use disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Substitol retard Kapseln kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer

Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Substitol retard Kapseln und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (SZK)

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen ATS und der Anwendung von Morphin bei SZK-Patienten, die während einer vasookklusiven Krise mit Morphin behandelt werden, ist eine engmaschige Überwachung auf ATS-Symptome angezeigt.

Leber- und Gallenerkrankungen

Morphin kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck zunimmt und das Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt.

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.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

In Verbindung mit Morphinbehandlung wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, berichtet. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von AGEP informiert und darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls bei ihnen solche Symptome auftreten.

Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Hautreaktionen hinweisen, sollte Morphin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Opioide, wie Morphinsulfat, können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder das Gonaden-System beeinflussen.

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.

Besondere Risiken bei Patienten unter Substitutionsbehandlung

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Substitol retard Kapseln können vermehrt Nebenwirkungen von Substitol retard Kapseln auftreten. Siehe auch Abschnitt 4.5.
- Der Patient ist entsprechend darüber aufzuklären, dass der Konsum von **Alkohol, illegalen Opiaten, anderen zentral dämpfenden Substanzen oder Arzneimitteln (wie z.B. Benzodiazepinen oder Hypnotika) bzw. anderen Substitutionsmitteln** in Anbetracht der Potenzierung der Atemdepression zum **Tod durch Atemstillstand** führen kann.
- Während der Substitutionsbehandlung sind regelmäßige Harnkontrollen auf Opiate (auch quantitativ), Barbiturate, Methaqualon und Benzodiazepine, ggf. auf Kokain und Amphetamine und deren Metabolite erforderlich; siehe dazu auch die jeweils gültige Fassung der Suchtgiftverordnung.
- Bei hohen Tagesdosen (z.B. über 800 mg) ist eine besonders engmaschige Überwachung hinsichtlich somatischer und psychischer Beschwerden erforderlich.
- Insbesondere bei Anwendung höherer Tagesdosen ist zu bedenken, wie eine Diversion auszuschließen ist (z.B. besonders strenge Überwachung der Einnahme) - hier soll wieder auf die besonderen Forderungen der Suchtgiftverordnung betreffend retardiertes Morphin verwiesen werden.
- Bei Anwendung eines Opioid-Antagonisten kommt es zu Entzugserscheinungen.
- Eine Beendigung der Einnahme soll zur Vermeidung von Entzugserscheinungen nur ausschleichend erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Risiken bei Missbrauch

Das Risiko der missbräuchlichen Anwendung durch den Patienten (z.B. intravenöse Verabreichung von aufgelöstem Kapselinhalt) ist zu bedenken.

Die Retard-Pellets dürfen nicht aufgelöst werden, da dadurch der Retard-Mechanismus aufgehoben wird, was zu einer raschen Wirkstofffreisetzung führt. **Der aufgelöste Kapselinhalt darf keinesfalls parenteral verabreicht werden**, da es durch rasche Gewebeanflutung mit potenziell fatalen Wirkstoffkonzentrationen von Morphin zu schweren Nebenwirkungen **mit tödlichem Verlauf** kommen kann.

Mögliche Folgen missbräuchlicher Injektion aufgelösten Kapselinhaltes

- Tod durch Atemstillstand nach zu rascher Aufnahme des Wirkstoffes
- Überempfindlichkeitsreaktionen (periphere Blutdrucksenkung bis hin zum Kreislaufchock)
- lokale Reaktionen wie Thrombophlebitis, Abszess an der Einstichstelle
- systemische Reaktionen wie Thromboembolien bis hin zu Lungenembolien, Bakteriämie inklusive Sepsis und Endokarditis
- Ablagerung der anorganischen Hilfsstoffe im Retikulo-endothelialen System und Verursachung von Fremdkörpergranulomen

Mögliche Folgen längerfristig intravenös applizierter talkumhaltiger Substanzmischungen (wie z.B. aufgelöster Kapselinhalt)

- Talkgranulomatose in der Lunge mit progressiver Dyspnoe, auch pulmonale Hypertonie und tödliche Verläufe
- Talkumablagerung im Auge mit Augenschädigung durch Mikroembolien, Gefäßneubildungen und teilweise Ablösung der Netzhaut, auch Maculafibrose mit entsprechendem Visusverlust wurde berichtet
- Chronisch entzündliche Reaktionen in Leber und Niere

Schmerzen bzw. Begleiterkrankungen während der Substitutionsbehandlung

Die schmerzlindernde Wirkung von Morphin kann zur Verschleierung von Symptomen einer eventuellen Begleiterkrankung führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls darauf hingewiesen bzw. entsprechend überwacht werden.

Bei Schmerzen unter einer Substitutionsbehandlung ist nach Verifizierung des somatischen Korrelats eine zusätzliche analgetische Medikation erforderlich (gegebenenfalls Betreuung über Spezialeinrichtung).

Bei Patienten, die einer **Chordotomie** oder einer anderen schmerzbefreienden Operation unterzogen werden, müssen Substitol retard Kapseln - wie alle anderen Morphinpräparate – 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Wenn eine Weiterbehandlung mit Substitol retard Kapseln indiziert ist, muss die Dosis nach dem Eingriff neu eingestellt werden. Abhängig von der Art der Operation und dem verwendeten Narkoseverfahren sollten Patienten nach einer Operation sorgfältig überwacht werden (zum Beispiel Atemdepression), da Substitol retard Kapseln ein verzögertes Freisetzungsprofil haben.

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

Morphin kann bei Patienten mit Epilepsie in der Anamnese die Anfallsschwelle senken.

Dopingwarnhinweis:

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Substitol retard Kapseln verstärken. Substitol retard Kapseln dürfen wegen der Gefahr der Atemdepression nicht zusammen mit alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln angewendet werden.

Sedativa, wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund einer additiven, das ZNS dämpfenden Wirkung das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel erhalten, dies sind unter anderem (aber nicht ausschließlich): andere Opioide, Anxiolytika, Sedativa und Hypnotika (einschließlich Benzodiazepine), Antiepileptika (einschließlich Gabapentinoide, z. B. Pregabalin oder Gabapentin), Vollnarkotika (einschließlich Barbiturate), Antipsychotika (einschließlich Phenothiazine), andere Beruhigungsmittel, Antidepressiva, zentral wirkende Antiemetika und Alkohol. Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen, können auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin eingenommen werden. Eine laufende Überwachung ist in Hinblick auf den illegalen Gebrauch von Benzodiazepinen erforderlich.

Arzneimittel mit **anticholinergem Wirkung** (z.B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z.B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Die gleichzeitige Anwendung von **Monoaminoxidase-Hemmern** bzw. Anwendung innerhalb von zwei Wochen nach deren Absetzen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Gemischte **Opioid-Agonisten/Antagonisten** (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) sollen nicht an Patienten verabreicht werden, die mit einem reinen Opioid-Agonisten behandelt werden.

Die Plasmaspiegel von Morphin können durch **Rifampicin** reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y12-Inhibitoren zur Thrombozytenhemmung beobachtet. Diese Wechselwirkung könnte mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und besteht auch bei anderen Opioiden. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen das Potenzial für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren- bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Morphin und kann daher dessen Wirkung steigern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Substitutionsbehandlung von Schwangeren ist generell Spezialeinrichtungen vorbehalten. Die besonderen Bestimmungen der Suchtgiftverordnung für retardiertes Morphin sind zu beachten.

Da sich Morphin tierexperimentell als fruchtschädigend erwiesen hat, wird die Einnahme in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wegen der Gefahr von Atemdepressionen beim Neugeborenen wird von einer Anwendung während der Geburt abgeraten. Morphin darf während der Schwangerschaft nur dann verordnet werden, wenn die potenziellen Vorteile die möglichen Risiken für das Ungeborene eindeutig rechtfertigen.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollen auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioide erhalten haben, müssen auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

Stillzeit

Morphin wird mit der Muttermilch ausgeschieden. Die Einnahme von Substitol retard Kapseln in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe 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

Morphin führt dosisabhängig zu einer Atemdepression und Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Morphin sind Obstipation und Übelkeit. Obstipation soll präventiv mit einem Laxans behandelt werden. Gegen Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika verabreicht werden.

Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt von der Toleranz des Opiatabhängigen ab. Nebenwirkungen sind üblicherweise beim Opiatnaiven häufiger.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt:	anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, unwillkürliche Muskelkontraktion, Somnolenz
Gelegentlich:	Konvulsionen, Hypertonie, Parästhesien, Synkopen, erhöhter Muskeltonus
Nicht bekannt:	Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich:	Sehbehinderung
Nicht bekannt:	Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:	Vertigo
---------------	---------

Herzerkrankungen

Gelegentlich:	Klinisch bedeutsamer Abfall als auch Anstieg der Herzfrequenz, Herzklopfen, allgemeine Schwäche bis hin zum Ohnmachtsanfall und Herzversagen
---------------	--

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Gesichtsrötung, Hypotonie
---------------	---------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Lungenödem, Bronchospasmus, Atemdepression
Nicht bekannt:	verminderter Husten, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig:	Nausea, Obstipation
Häufig:	Abdominalschmerzen, Anorexie, Mundtrockenheit, Erbrechen
Gelegentlich:	Ileus, Geschmacksstörungen, Dyspepsie
Nicht bekannt:	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:	Erhöhung der Leberenzyme
Nicht bekannt:	Gallenschmerzen, Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Hyperhidrose, Rash
Gelegentlich:	Urtikaria
Nicht bekannt:	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Gelegentlich:	Harnretention
---------------	---------------

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
Nicht bekannt:	Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom (dysphorische Stimmung, Angst), Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom), Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Substitol retard Kapseln kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das nationale Meldesystem 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

Zeichen von Morphin-Überdosierung bzw. Intoxikation sind Benommenheit, stechnadelkopfgroße Pupillen, Muskelschlaffheit, Bradykardie, Atemdepression, Aspirationspneumonie, Hypotonie und Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma. Kreislaufversagen und tiefes Koma mit letalem Ausgang können in besonders schweren Fällen auftreten. Über Rhabdomyolyse, die zu Nierenversagen führt in Folge von Opioid-Überdosierung wurde berichtet.

Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Morphin beobachtet.

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

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z.B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierung einzelner Opiat-Antagonisten unterscheidet sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!).

Reine Opioid-Antagonisten sind spezifische Antidote gegen die Wirkungen einer Opioid-Überdosierung. Weitere unterstützende Maßnahmen müssen nach Bedarf eingesetzt werden.

Eine Magenspülung kann bis zu 4 Stunden nach der Gabe von Retard-Präparaten angezeigt sein, um den nicht resorbierten Arzneimittelanteil zu entfernen.

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 Substitol retard Kapseln bis zu 24 Stunden Morphin freigesetzt wird.

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression als Folge einer Morphin-Überdosierung 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: Analgetika, Opioide, Natürliche Opiumalkaloide, Morphin
ATC Code N02AA01.

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.

Unter Substitutionstherapie, d.h. unter regelmäßiger Verabreichung von Morphin, wird das suchtmäßige Verlangen nach illegalen Opiaten reduziert. Es wird deshalb auch eine positive Auswirkung auf gestörte neuroendokrine Funktionen angenommen.

Klinische Studien zur Dosisreduktion und zum Ausschleichen der Substitutionstherapie mit Substitol retard Kapseln liegen bisher nicht vor.

Zentrales Nervensystem

Die primären therapeutischen Wirkungen von Morphin sind Analgesie und Sedierung (d.h. Schläfrigkeit und Anxiolyse).

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. Stecknadelkopfgröße Pupillen sind ein Zeichen einer Narkotika-Überdosierung, sind jedoch nicht pathognomonisch (so können etwa 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 den 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

Siehe Abschnitt 4.4.

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

Orale Morphinpräparate umfassen Tabletten (wie Morapid Filmtabletten) mit sofortiger Freisetzung zur 4-6-stündigen Verabreichung, Tabletten oder Granulate (wie Muididol retard Filmtabletten) mit verzögerter Freisetzung zur 12-stündigen Verabreichung und Kapseln (wie Substitol retard Kapsel) mit verlängerter Freisetzung zur einmal täglichen Verabreichung.

Nach oraler Verabreichung wird Morphin im Verdauungstrakt gut resorbiert, bevor ein signifikanter First-Pass-Metabolismus in der Leber durchgeführt wird, was zu einer geringeren Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer äquivalenten intravenösen oder intramuskulären Dosis führt.

Morphin wird auch von den Nieren und der Darmschleimhaut metabolisiert. Die hauptsächliche metabolische Umwandlung ist die Glucuronidierung zu Morphin-3-Glucuronid und in geringerem Maße zu Morphin-6-Glucuronid. Beide Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Morphin ist in einem großen Bereich dosislinear.

Morphin bindet zu ca. 30% an Serumweiß, 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 Halbwertszeit der Ausscheidung von Morphinsulfat nach intravenöser Verabreichung beträgt 1,7-4,5 Stunden. Die Blutspiegel nach Einnahme von Substitol retard Kapseln nehmen mit einer (virtuellen) Halbwertszeit von ca. 16 ± 5 Stunden ab (bei einer Dosis von 400 mg Substitol retard Kapseln erreichen die Morphin-Blutspiegel nach 24 Stunden ca. 60 ng/ml).

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

Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

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 Tumorstadium verstärken kann. Tierexperimentell zeigte Morphin ein teratogenes Potential und führte zu neurologischen Störungen bzw. 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

Kapselinhalt:

Pflanzenöle hydriert

Macrogol 6000

Talkum

Magnesiumstearat

Kapselhülle:

Natriumdodecylsulfat

Propylenglycol

Gelatine

Schellack

Ammoniak-Lösung

Titandioxid (E-171)

Eisenoxid gelb (E-172)

Eisenoxid schwarz (E-172)

120 mg zusätzlich: Indigocarmin (E-132)

200 mg zusätzlich: Eisenoxid rot (E-172)

6.2 Inkompatibilitäten

Eine Suspension der Retard-Pellets soll nur in kaltem Wasser erfolgen (unmittelbar vor der Verabreichung). Daten für andere Suspensionsmedien liegen nicht vor.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart: PVC/PVDC-Blisterpackung in einer Faltschachtel.

Packungsgrößen: 10 und 30 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
A-1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

120 mg: Z.Nr.:1-22749

200 mg: Z.Nr.:1-22750

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.10.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

SG, apothekenpflichtig.