

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphinhydrochlorid Lannacher retard 10 mg-Filmtabletten
Morphinhydrochlorid Lannacher retard 30 mg-Filmtabletten
Morphinhydrochlorid Lannacher retard 60 mg-Filmtabletten
Morphinhydrochlorid Lannacher retard 100 mg-Filmtabletten
Morphinhydrochlorid Lannacher retard 200 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 mg: 1 Tablette enthält 10 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 7,59 mg Morphin.
30 mg: 1 Tablette enthält 30 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 22,78 mg Morphin.
60 mg: 1 Tablette enthält 60 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 45,55 mg Morphin.
100 mg: 1 Tablette enthält 100 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 75,92 mg Morphin.
200 mg: 1 Tablette enthält 200 mg Morphinhydrochlorid-Trihydrat entsprechend 151,84 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

10 mg: Lactose-Monohydrat	8 mg pro Tablette.
30 mg: Lactose-Monohydrat	24,74 mg pro Tablette.
60 mg: Lactose-Monohydrat	49,48 mg pro Tablette.
Farbstoff Gelborange S (E 110).....	0,00128 mg pro Tablette.
100 mg: Lactose-Monohydrat.....	82,20 mg pro Tablette.
Farbstoff Gelborange S (E 110).....	0,0332 mg pro Tablette.
200 mg: Lactose-Monohydrat.....	164,40 mg pro Tablette.
Farbstoff Ponceau 4R (E 124).....	0.0475 - 0.0625 mg pro Tablette.
Farbstoff Gelborange S (E 110)	0.0250 - 0.0300mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette mit Filmüberzug

10 mg: Weiße, runde und bikonvexe Tabletten
30 mg: Blaue bis grüne, runde und bikonvexe Tabletten
60 mg: Gelbe, runde und bikonvexe Tabletten
100 mg: Gelbe bis orangefarbene, runde und bikonvexe Tabletten
200 mg: Rote, runde und bikonvexe Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur anhaltenden Linderung schwerer und schwerster Schmerzen (z.B. Krebschmerzen), bei denen andere Analgetika nicht mehr ausreichend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung wird mittels Titration mit einer schnell freisetzenden Morphin-Formulierung (Tabletten oder Lösung) bis zu einer Dosis, die ausreichende Schmerzbefreiung gewährt, begonnen. Danach sollen die Patienten auf die gleiche tägliche Dosis Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten umgestellt werden. Durchbruchschmerzen sollen mit schnell freisetzenden Morphin-Präparaten behandelt werden.

Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten sollen in 12-stündlichen Intervallen angewendet werden. Die Dosis muss an die Schwere der Schmerzen, das Alter der Patienten und die Menge der bereits benötigten Analgetika angepasst werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten werden für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Die Anwendung von Morphin ist bei Kindern unter 1 Jahr kontraindiziert.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Bei Patienten mit starken Schmerzen ist die übliche Initialdosis 10 bis 30 mg Morphinhydrochlorid alle 12 Stunden. Patienten mit geringerem Körpergewicht (unter 70 kg) benötigen eine niedrigere Anfangsdosis.

In solchen Fällen sollte die Initialdosis reduziert werden.

Zunehmender Schmerz erfordert eine Erhöhung der Morphindosis. Die richtige Dosis für jeden einzelnen Patienten ist jene, die ausreicht, um den Schmerz mit keinen oder erträglichen Nebenwirkungen für 12 Stunden zu kontrollieren.

Im Allgemeinen sind die Morphinhydrochlorid Lannacher retard 200 mg-Tabletten für die Linderung von vornehmlich Krebschmerzen bei Patienten gedacht, die Morphin tolerieren und tägliche Dosen von mehr als 200 mg Morphin benötigen.

Patienten, die anstelle von parenteralem Morphin Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten erhalten, sollen aufgrund individuell unterschiedlicher Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden. Das bedeutet, dass der tägliche Bedarf nicht überschätzt werden soll.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Es ist Vorsicht geboten und die Anfangsdosis sollte reduziert werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten im Ganzen mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten dürfen vor der Anwendung nicht zerteilt oder aufgelöst werden. Das Auflösen oder Zerteilen der Filmtabletten beschädigt das Retard-System und führt zu einer raschen Freisetzung von Morphin, was erhebliche Nebenwirkungen bis zur letalen Überdosierung nach sich ziehen kann.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Morphinhydrochlorid Lannacher retard soll eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein

Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung soll 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 Morphinhydrochlorid Lannacher retard nicht mehr benötigt kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

Morphinhydrochlorid Lannacher retard soll nicht länger als notwendig eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Atemdepression
- Beeinträchtigung der Schleimsekretion der Atemwege
- Obstruktive Atemwegserkrankungen
- Krampfanfälle oder Kopfverletzungen
- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen oder verzögerte Magenentleerung
- Akute Lebererkrankung
- Erregungszustände bei Patienten, die unter Einwirkung von Alkohol oder Schlafmitteln stehen
- Kinder unter 1 Jahr

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung ist Atemdepression.

Morphinhydrochlorid Lannacher retard muss mit Vorsicht angewendet werden bei älteren Patienten und Patienten mit

- eingeschränkter Atemfunktion
- eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion
- Herzinsuffizienz
- Opiatabhängigkeit
- erhöhtem Hirndruck
- Hypotonie mit Hypovolämie
- Bewusstseinsstörungen
- Gallenwegserkrankungen
- Gallen- oder Harnleiterkolik
- Pankreatitis
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen
- Prostatahypertrophie
- Phäochromocytom (Tumor des Nebennierenmarks)

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. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe soll eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

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 sollen 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, soll Morphin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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.

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.

Nebenniereninsuffizienz

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Ersatztherapie mit Glukokortikoiden erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können z.B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedriger Blutdruck sein.

Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolactin-Konzentrationen

Die Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolactin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Insbesondere bei hohen Dosen kann **Hyperalgesie** auftreten, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Morphindosis anspricht. Eine Reduzierung der Morphindosis oder eine Umstellung des Opioids kann erforderlich sein.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von Morphinhydrochlorid Lannacher retard und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken muss die gemeinsame Verschreibung dieser Sedativa Patienten vorbehalten sein, bei denen keine alternative Behandlung möglich ist. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Morphinhydrochlorid Lannacher retard zusammen mit Sedativa zu verordnen, muss die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In Hinblick darauf wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuer darüber zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs)

Es ist bekannt, dass MAOIs mit bestimmten narkotischen Opioid-Analgetika (insbesondere Pethidin) interagieren und zu einer Erregung oder Depression des ZNS mit hyper- oder hypotensiver Krise führen können (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).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Morphinhydrochlorid Lannacher retard 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 Morphinhydrochlorid Lannacher retard 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 Morphinhydrochlorid Lannacher retard und während der Behandlung sollen die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung ist der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufzuklären. Den Patienten soll 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 Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung soll die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Die ordnungsgemäße Anwendung bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen reduziert das Risiko physischer und psychischer Abhängigkeit. Es besteht eine Kreuztoleranz mit anderen Opioiden.

Morphin hat ein Missbrauchspotenzial, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist.

Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform sowie über das schrittweise Absetzen von Morphin verringert werden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

Ein Entzugssyndrom kann durch plötzliches Absetzen des Opioids oder Anwendung von Opioid-Antagonisten herbeigeführt werden.

Die Filmtabletten dürfen nicht aufgelöst und parenteral verabreicht werden. Dies kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen wie Atemdepression, lokaler Gewebenekrose und granulomatöser Entzündung von Organen (besonders der Lungen) führen.

Nicht empfohlene Verwendung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten auftreten. Die gleichzeitige Einnahme soll vermieden werden.

Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften sollen Männer und Frauen im zeugungs- oder gebärfähigem Alter Morphin nur dann erhalten, wenn die Verwendung von effektiven kontrazeptiven Maßnahmen gesichert ist (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten sind nicht während Schwangerschaft und Geburt sowie für den präoperativen Gebrauch oder innerhalb von 24 Stunden postoperativ empfohlen.

24 Stunden vor einer Chordotomie oder einer anderen schmerzbefreienden Operation sollten Patienten auf ein schnell freisetzendes, besser steuerbares Analgetikum umgestellt werden. Bei einer weiteren Behandlung mit retardiertem Morphin nach dem Eingriff ist die Dosis anzupassen.

Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten müssen sofort abgesetzt werden, sobald der Verdacht auf paralytischen Ileus besteht oder ein paralytischer Ileus auftritt.

Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch **Rifampicin** reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin soll während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierungen von Morphin angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosistitration

Eine Dosisreduktion kann bei älteren Patienten, Patienten mit Hypothyreose und Patienten mit signifikanter Nieren- oder Leberfunktionsstörung ratsam sein.

Patienten, die auf eine effektive Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt wurden, dürfen nicht ohne wiederholte Dosistitration und klinische Untersuchung auf andere langsam-, schnell- oder kontrolliert-freisetzende Morphine oder narkotische Analgetika umgestellt werden.

Anderenfalls ist eine fortdauernde analgetische Wirkung nicht gesichert.

Dopingtests

Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten können zu positiven Ergebnissen bei Doping-Kontrollen führen.

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Morphinhydrochlorid Lannacher retard 60 mg- und 100 mg-Filmtabletten enthalten den Farbstoff Gelborange S (E 110). Dieser kann allergische Reaktionen einschließlich Asthma hervorrufen.

Morphinhydrochlorid Lannacher retard 200 mg-Filmtabletten enthalten die Farbstoffe Gelborange S (E 110) und Ponceau 4R (E 124). Diese können allergische Reaktionen einschließlich Asthma hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten verstärken. Die gleichzeitige Einnahme soll vermieden werden.

Andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel

Morphin soll mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel erhalten, einschließlich

- Allgemeinanästhetika
- Phenothiazine oder andere Tranquilizer
- Schlafmittel und Sedativa, wie Benzodiazepine oder verwandte Substanzen
- Neuroleptika

- Antidepressiva
- Muskelrelaxantien
- Antihypertensiva
- Antiemetika
- Antihistaminika
- andere Opioide
- Gabapentin oder Pregabalin
- Alkohol

Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen, können durch Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten verstärkt werden, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin eingenommen werden. Die Dosis und Dauer der gemeinsamen Anwendung sollen limitiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Im Fall von möglichem Missbrauch sollten die Patienten darüber informiert werden, dass der gleichzeitige Missbrauch mit Alkohol und auch die unkontrollierte Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneistoffen zu Atemdepression mit möglicherweise letalem Ausgang führen kann.

Die Wirkungen von Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten werden beeinflusst durch

- Antazida. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer rascheren Morphinfreisetzung führen als andernfalls erwartet. Ein mindestens zweistündiger Abstand zwischen den Einnahmen wird empfohlen.
- Cimetidin hemmt den Abbau von Morphin und kann damit die Wirkungen von Morphin verstärken.
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs) interagieren mit bestimmten Opioidanalgetika, was zu einer Erregung oder Depression des ZNS mit hyper- oder hypotensiven Krisen führen kann. Das serotonerge Syndrom wurde bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pethidin und MAOIs behandelt wurden, und kann daher bei der Kombination von Morphin und MAOIs nicht ausgeschlossen werden; die gleichzeitige Verabreichung von MAOIs oder die Verabreichung innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von MAOIs sollte vermieden oder mit besonderer Vorsicht gegeben werden.
- Rifampicin induziert den Metabolismus von oral verabreichtem Morphin in hohem Maße, weshalb höhere Dosen erforderlich sein können.
- Clomipramin und Amitriptylin verstärken die analgetische Wirkung von Morphin, was zum Teil auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist.
- Anticholinergika können Opioid-Nebenwirkungen wie Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsbeschwerden verstärken.

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.

Eine Kombination mit Morphin-Agonisten/Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazozin) ist kontraindiziert, weil eine Reduktion des analgetischen Effekts durch kompetitive Hemmung der Rezeptoren mit dem Risiko eines Entzugssyndroms einhergeht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt ungenügend Daten an Menschen die eine Bewertung des teratogenen Risikos erlauben würden. Es gab Berichte über einen möglichen Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten von Hernien. Morphin passiert die Plazentaschranke. Tierstudien zeigen ein schädigendes Potential für die Nachkommenschaft während der gesamten Dauer der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). Daher darf Morphin während der Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter deutlich das Risiko für das Kind überwiegt; andere Therapieoptionen müssen vorher in Erwägung gezogen werden. Aufgrund seiner mutagenen Eigenschaften wird die Anwendung von Morphin bei Männern und Frauen im zeugungsfähigen oder gebärfähigen Alter nur dann empfohlen, wenn effektive kontrazeptive Maßnahmen gesichert sind.

Die Anwendung von Morphin während der Geburt wird wegen der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen.

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

Stillzeit

Die Anwendung bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen, da Morphin in die Muttermilch übertritt. Entzugerscheinungen bei Neugeborenen von Müttern, die eine Dauertherapie erhalten, können beobachtet werden.

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. Es kann die Aufmerksamkeit verändern, die Konzentration und Reaktionsfähigkeit in solchem Ausmaß beeinflussen, dass die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr sichergestellt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Miosis und Benommenheit.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit.

Nicht bekannt: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit, Schlafstörungen.

Gelegentlich: Agitiertheit, Euphorie, Stimmungsschwankungen, Halluzinationen.

Selten: Insomnie.

Nicht bekannt: Kognitive Störungen, Abhängigkeit, Dysphorie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Benommenheit, Somnolenz, Myoklonus.

Gelegentlich: Konvulsive Parästhesien, Synkopen, erhöhter Muskeltonus. Überdosierung kann zu Atemdepression führen.

Sehr selten: Tremor.

Nicht bekannt: Allodynie, Hyperalgesie (s.4.4), Hyperhidrose.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen: verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus.

Nicht bekannt: Miosis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Abnahme oder Anstieg der Herzfrequenz.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Abnahme oder Anstieg des Blutdrucks.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Gelegentlich: Lungenödem, Bronchospasmen, Atemdepression.

Selten: Asthmaanfälle bei prädisponierten Patienten.

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Verstopfung.

Häufig: Abdominalschmerzen, Anorexie, Mundtrockenheit, Erbrechen.

Gelegentlich: Ileus, Dysgeusie, Dyspepsie, Koliken.

Selten: Erhöhung der Pankreasenzyme, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme, biliäre Spasmen.

Nicht bekannt: Spasmus des Sphincter Oddi.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Gesichtsrötung.

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Exantheme.

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Miktionsbeschwerden, Ureterspasmus.

Selten: Nierenkoliken.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Amenorrhoe, verminderte Libido, Erektionsstörung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein.

Gelegentlich: periphere Ödeme (reversibel nach Beendigung der Behandlung), allgemeines Schwächegefühl bis hin zur Ohnmacht, Kältegefühl.

Sehr selten: Schüttelfrost.

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung, Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom), neonatales Entzugssyndrom.

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

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

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.

Wenn Übelkeit und Erbrechen bei der Einnahme von Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten auftreten, können sie gegebenenfalls mit einem Antiemetikum kombiniert werden. Bei Obstipation sollte ein geeignetes Laxans verabreicht werden.

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

Anzeichen einer Morphin-Intoxikation und -Überdosierung sind Benommenheit, Somnolenz, bis hin zu Stupor und Koma, stechnadelkopfgroße Pupillen, Atemdepression, Bradykardie und niedriger Blutdruck. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

Kreislaufversagen und tiefes Koma mit letalem Ausgang können in besonders schweren Fällen auftreten. Zusätzlich wurden Aspirationspneumonie, Tachykardie, Schwindel, Abfall der Körpertemperatur, Relaxation der Skelettmuskulatur und bei Kindern generelle Krampfanfälle beobachtet. Über Rhabdomyolyse und Nierenversagen infolge Opioid-Überdosierung wurde berichtet.

Behandlung

Zu Beginn sollte das Hauptaugenmerk auf freie Atemwege und eine kontrollierte oder künstliche Beatmung gelegt werden.

Bei massiver Überdosierung ist die intravenöse Gabe von Naloxon angezeigt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte auf die vorhergehende Bolusverabreichung und auf das

Ansprechen des Patienten abgestimmt sein. Da die Wirkdauer von Naloxon relativ kurz ist, muss der Patient sorgfältig bis zum zuverlässigen Wiedereintritt der spontanen Atmung überwacht werden. Bei der weiteren Behandlung der Überdosierung ist zu beachten, dass aus Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Filmtabletten bis zu 12 Stunden nach der Verabreichung Morphin freigesetzt wird.

Naloxon sollte nach Morphin-Überdosierung nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression vorliegen. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Morphin abhängig sind, mit Vorsicht verabreicht werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Morphinwirkung könnte in solchen Fällen ein akutes Entzugssyndrom bewirken.

Um den nicht resorbierten Medikamentenanteil zu entfernen, kann eine Magenspülung bis zu 4 Stunden nach der Gabe von Retard-Präparaten angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide.

ATC-Code: N02AA01

Morphin ist ein Opioidrezeptor-Agonist im ZNS, insbesondere an den μ -Rezeptoren und in geringerem Ausmaß an den κ -Rezeptoren. Es wird angenommen, dass μ -Rezeptoren supraspinale Analgesie, Atemdepression sowie Euphorie vermitteln, wohingegen κ -Rezeptoren spinale Analgesie, Miosis und Sedierung vermitteln. Morphin wirkt auch direkt auf das Nervengeflecht der Darmwand und verursacht Obstipation.

Bei älteren Patienten ist der analgetische Effekt von Morphin erhöht.

Andere Wirkungen von Morphin auf das ZNS sind Übelkeit, Erbrechen und Freisetzung von Vasopressin.

Der atemdepressive Effekt von Morphin kann bei Patienten, die eine herabgesetzte Lungenleistungsfähigkeit aufgrund pulmonaler Erkrankungen oder von Wirkungen anderer Arzneimittel haben, zu Atemschwäche führen.

Die Wirkungen von Morphin können bei Patienten mit Enzephalitis verstärkt sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Oral verabreichtes Morphin wird gut resorbiert und unterliegt einem extensiven und schwankenden First-Pass Metabolismus in der Leber.

Die Bioverfügbarkeit von Morphin beträgt 30% (der Bereich variiert zwischen 10 und 50%). Die Bioverfügbarkeit kann bei Patienten mit Leberkrebs erhöht sein. Morphin verfügt über eine dosislineare Pharmakokinetik.

In Morphinhydrochlorid Lannacher retard-Tabletten liegt Morphinhydrochlorid als Retardformulierung mit Einnahmeintervallen von jeweils 12 Stunden vor, während bei nicht retardierten Formulierungen ein Dosierungsintervall von 4 bis 6 Stunden gegeben ist.

Nach Nahrungsaufnahme erhöht sich T_{\max} von 2,4 (nüchtern) auf 3,4 Stunden.

Morphin passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Ein großer Teil des Wirkstoffes wird zu Glucuroniden metabolisiert, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen.

Elimination

Die Ausscheidung von Morphin, das zu 90% in Form seiner Metaboliten (Morphin-3-glucuronid und Morphin-6-glucuronid) ausgeschieden wird, erfolgt größtenteils renal und nur zu einem geringen Teil biliär. Morphin-6-glucuronid ist aktiver als nicht-metabolisiertes Morphin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt klar positive Ergebnisse zur Mutagenität welche zeigen, dass Morphin einen klastogenen Effekt hat und diesen auch in Keimzellen ausübt. Daher muss Morphin als mutagene Substanz betrachtet werden; so ein Effekt muss auch für Menschen angenommen werden. Morphin darf nur mit sicheren Verhütungsmethoden verwendet werden. Langzeitstudien an Tieren zum kanzerogenen Potential von Morphin wurden nicht durchgeführt. Einige Studien zeigten, dass Morphin das Tumorwachstum fördern kann.

In Tierstudien zeigte Morphin teratogenes Potential und neural bedingte Verhaltensschäden im sich entwickelnden Organismus, während es beim Menschen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fetotoxische Effekte von Morphin gibt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10 mg:

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Hypromellose 4000, kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E171), Hypromellose 5.

30 mg:

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Hypromellose 4000, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E171), Hypromellose 5, Indigocarmin Aluminiumlack (E 132), Chinolingelb Aluminiumlack (E 104).

60 mg:

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Hypromellose 4000, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E171), Hypromellose 5, Chinolingelb Aluminiumlack (E 104), Gelborange S Aluminiumlack (E 110).

100 mg:

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Hypromellose 4000, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E171), Hypromellose 5, Chinolingelb Aluminiumlack (E 104), Gelborange S Aluminiumlack (E 110).

200 mg:

Lactose-Monohydrat, Polyacrylat-Dispersion 30%, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Hypromellose 4000, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Talkum, Hypromellose 5, Ponceau 4R Aluminiumlack (E 124), Gelborange S Aluminiumlack (E 110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

10 mg: 3 Jahre
30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg: 5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 14, 20, 30, 50, 60, 100 und 100 x 1 Tabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

10 mg: 1-22873
30 mg: 1-22874
60 mg: 1-22875
100 mg: 1-22876
200 mg: 1-22877

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Jänner 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig