

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

M-STADA® 10 mg Retardtabletten
M-STADA® 30 mg Retardtabletten
M-STADA® 60 mg Retardtabletten
M-STADA® 100 mg Retardtabletten
M-STADA® 200 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

M-STADA® 10 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 10 mg Morphinhydrochlorid 3H₂O entsprechend 7,59 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 8 mg Lactose-Monohydrat.

M-STADA® 30 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 30 mg Morphinhydrochlorid 3H₂O entsprechend 22,78 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 24,74 mg Lactose-Monohydrat.

M-STADA® 60 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 60 mg Morphinhydrochlorid 3H₂O entsprechend 45,55 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 49,48 mg Lactose-Monohydrat und 0,00128 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz.

M-STADA® 100 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 100 mg Morphinhydrochlorid 3H₂O entsprechend 75,92 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 82,20 mg Lactose-Monohydrat und 0,0332 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz.

M-STADA® 200 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 200 mg Morphinhydrochlorid 3H₂O entsprechend 151,84 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 164,40 mg Lactose-Monohydrat, 0,0250-0,0300 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz und 0,0475-0,0625 mg Ponceau-4R-Aluminiumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

M-STADA® 10 mg Retardtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tablette.

M-STADA® 30 mg Retardtabletten

Blaugrün, runde, bikonvexe Tablette.

M-STADA® 60 mg Retardtabletten

Gelb, runde, bikonvexe Tablette.

M-STADA® 100 mg Retardtabletten

Gelb-orange, runde, bikonvexe Tablette.

M-STADA® 200 mg Retardtabletten

Rote, runde, bikonvexe Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur langfristigen Linderung starker und stärkster Schmerzen (z.B. Tumorschmerzen), die mit anderen Analgetika nicht zu beherrschen sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Initial wird die Behandlung mit einem nicht retardierten Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die entsprechende Tagesdosis M-STADA® Retardtabletten umgestellt. Durchbruchschmerzen sind mit einer nicht retardierten Darreichungsform von Morphin zu behandeln.

M-STADA® Retardtabletten sollten in einem 12-Stunden-Intervall eingenommen werden. Die Dosierung ist entsprechend der Schwere der Schmerzen sowie dem Alter des Patienten und dessen bisherigem Analgetika-Bedarf anzupassen.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von M-STADA® Retardtabletten bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die übliche Anfangsdosis bei Patienten mit starken Schmerzen beträgt 10-30 mg Morphinhydrochlorid alle 12 Stunden. Patienten mit geringem Körpergewicht (unter 70 kg KG) benötigen eine niedrigere Initialdosis.

Bei sich verstärkender Schmerzsymptomatik ist eine höhere Morphindosis erforderlich. Individuell optimal eingestellt ist die Dosierung dann, wenn eine Schmerzlinderung ohne Nebenwirkungen bzw. mit vertretbaren Nebenwirkungen für die Dauer von 12 Stunden erzielt wird.

M-STADA® 200 mg Retardtabletten sind normalerweise zur Beherrschung von Tumorschmerzen für diejenigen Patienten gedacht, die Morphin tolerieren und eine Tagesdosis von mehr als 200 mg Morphin benötigen.

Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf M-STADA® Retardtabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden, d.h. der Tagesbedarf darf nicht überschätzt werden.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
Vorsicht ist geboten und die Initialdosis sollte reduziert werden.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind als Ganzes (unzerkaut) mit etwas Flüssigkeit zu schlucken.

M-STADA® Retardtabletten dürfen vor der Einnahme weder geteilt noch aufgelöst werden, da es dadurch zu einer Beschädigung des Retardsystems kommt und damit zur raschen Freisetzung von Morphin mit der Gefahr schwerer Nebenwirkungen bis hin zu einer tödlichen Morphindosis.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit M-STADA® Retardtabletten sollte 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 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 M-STADA® Retardtabletten nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung

(Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

M-STADA® Retardtabletten sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Atemdepression,
- Sekretstau in den Atemwegen,
- obstruktive Atemwegserkrankungen,
- Krampfleiden oder Kopfverletzungen,
- paralytischer Ileus,
- akutes Abdomen oder verzögerte Magenentleerung,
- akute Lebererkrankung,
- Alkohol- oder Hypnotika-bedingte Unruhezustände,
- Kinder <1 Jahr.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das größte Risiko einer Opioid-Überdosierung ist eine Atemdepression.

Die Anwendung von M-STADA® muss vorsichtig erfolgen bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit:

- beeinträchtigter respiratorischer Funktion,
- eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion,
- Herzinsuffizienz,
- Opiatabhängigkeit,
- erhöhtem Hirndruck,
- Hypotonie mit Hypovolämie,
- Bewusstseinsstörungen,
- Gallenwegserkrankungen,
- Gallen- oder Harnwegskolik,
- Pankreatitis,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie,
- Phäochromozytom (Tumor der Nebenniere).

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode 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 sollte 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 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.

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 Prolaktin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Bei einer **Hyperalgesie**, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, führt eine weitere Dosiserhöhung von Morphin zu keiner weiteren Schmerzreduktion. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von M-STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den

Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von M-STADA® zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer gleichzeitigen Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs)

Es ist bekannt, dass MAOIs mit bestimmten narkotischen Opioid-Analgetika (insbesondere Pethidin) interagieren und eine Erregung oder Depression des ZNS mit hyper- oder hypotensiver Krise hervorrufen 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 M-STADA® können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Die wiederholte Anwendung von M-STADA® 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 M-STADA® 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 M-STADA® 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 sollte 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.

Eine bestimmungsgemäße Anwendung bei Patienten mit chronischen Schmerzen verringert das Risiko einer physischen und psychischen Abhängigkeit erheblich. Es besteht 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.

Bei abruptem Absetzen der Opioid-Therapie oder bei Gabe von Opioid-Antagonisten kann ein Entzugssyndrom ausgelöst werden.

Die Retardtabletten dürfen **nicht aufgelöst und parenteral** verabreicht werden. Dies kann zu schwerwiegenden, potenziell tödlichen Nebenwirkungen wie Atemdepression, lokaler Gewebnekrose oder zu einer granulomatösen Entzündung von Organen (insbesondere der Lungen) führen.

Nicht empfohlene Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von **Alkohol** und M-STADA® kann die unerwünschten Wirkungen von M-STADA® verstärken; eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden.

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

Die Anwendung von M-STADA® während der Schwangerschaft, des Geburtsvorgangs sowie präoperativ oder in den ersten 24 Stunden postoperativ wird nicht empfohlen.

24 Stunden vor einer Chordotomie oder einer anderen schmerzbefreienden Operation müssen Patienten auf ein normal freisetzendes, besser steuerbares Analgetikum umgestellt werden. Wenn eine Weiterbehandlung mit einem retardierten Morphin indiziert ist, muss die Dosis nach dem Eingriff neu eingestellt werden.

Bei Verdacht auf paralytischen Ileus bzw. bei dessen Auftreten unter der Therapie ist M-STADA® sofort abzusetzen.

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.

Dosiseinstellung

Bei älteren Patienten, bei Hypothyreose sowie bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Patienten, die bereits auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt sind, sollten nicht ohne erneute Dosisanpassung und klinische Untersuchung auf eine andere Morphin-Retardformulierung oder ein anderes Narkoanalgetikum umgestellt werden, da sonst keine kontinuierliche Analgesie gewährleistet ist.

Dopingtests

Die Anwendung von M-STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von M-STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

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

zusätzlich für M-STADA® 60/-100 mg Retardtabletten

Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

zusätzlich für M-STADA® 200 mg Retardtabletten

Gelborange-S-Aluminiumsalz und Ponceau 4R können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von M-STADA® verstärken, eine gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel anwenden, einschließlich:

- Allgemeinanästhetika,
- Phenothiazine und andere Tranquilizer,
- Hypnotika und Sedativa, wie z.B. Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel,
- Neuroleptika,

- Antidepressiva,
- Muskelrelaxanzien,
- Antihypertensiva,
- Antiemetika,
- Antihistaminika,
- andere Opioide,
- Gabapentin oder Pregabalin,
- Alkohol.

Es kann zu Wechselwirkungen kommen, die zu Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung oder Koma führen und durch M-STADA® verstärkt werden können, wenn diese Arzneimittel zusammen mit den üblichen Morphindosen angewendet werden. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle eines möglichen Missbrauchs sollten Patienten darüber informiert werden, dass der gleichzeitige Missbrauch von Alkohol oder die unbeaufsichtigte gleichzeitige Einnahme anderer zentral dämpfender Arzneimittel zu Atemdepression mit möglicherweise tödlichem Ausgang führen kann.

Die Wirkung von M-STADA® wird durch folgende Arzneimittel beeinflusst:

- Antazida: Bei gleichzeitiger Gabe von Antazida kann es zu einer schnelleren Morphinfreisetzung kommen, als unter normalen Umständen zu erwarten wäre. Die Einnahme sollte daher in einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen.
- Cimetidin hemmt den Metabolismus von Morphin und kann daher dessen Wirkung verstärken.
- Monoaminoxidase(MAO)-Hemmstoffe (MAOIs) interagieren bekanntermaßen mit bestimmten Opioid-Analgetika und können eine Erregung oder Depression des ZNS mit hyper- oder hypotensiver Krise hervorrufen. Es wurde über ein Serotoninsyndrom bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pethidin und MAOIs behandelt wurden, deswegen kann dies auch bei der Kombination von Morphin und MAOIs nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige oder weniger als 2 Wochen zurückliegende Anwendung von MAO-Hemmstoffen sollte vermieden oder zumindest mit besonderer Vorsicht stattfinden.
- Rifampicin führt zu einem stark vermehrten Abbau von oral verabreichtem Morphin, so dass ggf. höhere Dosen erforderlich werden.
- Clomipramin und Amitriptylin verstärken die analgetische Wirkung von Morphin, was teilweise auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist.
- Anticholinergika können Opioid-Nebenwirkungen wie Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen 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.

Die gleichzeitige Gabe von Opiat-Agonist-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) ist kontraindiziert, da es durch kompetitive Rezeptorblockade zu einer Verminderung der analgetischen Wirkung kommen kann mit dem Risiko eines Entzugssyndroms.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten beim Menschen vor, um die teratogenen Risiken zu beurteilen. Es wurde über eine mögliche Verbindung mit einer erhöhten Inzidenz von Hernien berichtet.

Morphin ist plazentagängig. Tierexperimentelle Studien zeigten ein fruchtschädigendes Potenzial während der gesamten Gestationsdauer (siehe Abschnitt 5.3).

Morphin darf daher während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind deutlich übersteigt. Vor der Gabe sind andere Therapieoptionen in Erwägung zu ziehen.

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.

Wegen der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen wird von der Anwendung von Morphin während der Geburt abgeraten. 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

Da Morphin in die Muttermilch übergeht, wird empfohlen, M-STADA® während der Stillzeit nicht anzuwenden. Bei Neugeborenen, deren Mütter chronisch mit Morphin behandelt werden, kann es zu Entzugserscheinungen kommen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität

reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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: Schlafstörungen.

Nicht bekannt: Denkstörungen, Abhängigkeit, Dysphorie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Benommenheit, Somnolenz, unwillkürliche Muskelkontraktion.

Gelegentlich: Konvulsionen, Parästhesien, Synkopen, erhöhter Muskeltonus.

Überdosierung kann zu Atemdepression führen.

Sehr selten: Tremor.

Nicht bekannt: Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Hyperhidrose.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehbehinderung, Verschwommensehen, Diplopie, Nystagmus.

Nicht bekannt: Miosis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, beschleunigte oder verlangsamte Herzfrequenz.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckanstieg oder -abfall.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Lungenödem, Bronchospasmus, Atemdepression.

Selten: Asthmaanfälle bei entsprechend disponierten Patienten.

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Obstipation.

Häufig: Abdominalschmerzen, Anorexie, Mundtrockenheit, Erbrechen.

Gelegentlich: Ileus, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Koliken.

Selten: Erhöhung der Pankreasenzyme, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme, Gallenkoliken.

Nicht bekannt: Spasmus des Sphincter Oddi.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Flush.

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus.

Sehr selten: Exanthem.

Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Störungen bei der Blasenentleerung, Harnwegsspasmen.

Selten: Nierenkoliken.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Amenorrhö, verminderte Libido, erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein.

Gelegentlich: Periphere Ödeme (nach Absetzen der Behandlung reversibel), allgemeines Schwächegefühl bis hin zu Synkopen, Kältegefühl.

Sehr selten: Schüttelfrost.

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung, Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom), Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen.

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von M-STADA® 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).

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.

Bei Übelkeit und Erbrechen durch M-STADA® können die Retardtabletten, falls erforderlich, mit einem Antiemetikum kombiniert werden. Obstipation kann mit geeigneten Laxanzien behandelt 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 dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Anzeichen einer Morphinintoxikation und -überdosierung sind Benommenheit, Somnolenz bis hin zum Stupor und Koma, stechnadelkopfgroße Pupillen, Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen. Kreislaufversagen und tiefes Koma mit letalem Ausgang können in besonders schwereren Fällen auftreten. Weiterhin wurden Aspirationspneumonie, Tachykardie, Vertigo, Abfall der Körpertemperatur, Erschlaffung der Skelettmuskulatur sowie bei Kindern generalisierte Krämpfe beobachtet. Über Rhabdomyolyse, die zu Nierenversagen führt, in Folge von Opioid-Überdosierung wurde berichtet.

Therapie einer Überdosierung

Als Erstmaßnahme gilt: Atemwege freihalten und assistierte bzw. kontrollierte Beatmung.

Bei massiver Überdosierung empfiehlt sich Naloxon i.v., wobei sich die Infusionsgeschwindigkeit an den zuvor verabreichten Bolusdosen und am Ansprechen des Patienten orientieren sollte. Da die Wirkdauer von Naloxon jedoch relativ kurz ist, muss der Patient bis zum sicheren Wiedereinsetzen der Spontanatmung streng überwacht werden. Bei den therapeutischen Maßnahmen muss berücksichtigt werden, dass die M-STADA® Retardtabletten bis zu 12 h nach der Einnahme kontinuierlich Morphin freisetzen.

Wenn keine klinisch relevante Atem- oder Kreislaufdepression vorliegt, sollte Naloxon nach einer Morphinintoxikation nicht eingesetzt werden. Bei bekannter physischer Morphinabhängigkeit bzw. Verdacht darauf sollte Naloxon vorsichtig verabreicht werden, da bei einer abrupten oder vollständigen Aufhebung der Opioidwirkung ein akutes Entzugssyndrom ausgelöst werden kann.

Insbesondere bei Überdosierung mit einer Retardformulierung kann eine Magenspülung bis zu 4 Stunden nach Einnahme zur Entfernung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sinnvoll sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA01

Morphin greift als Opiatrezeptoragonist im ZNS vorwiegend an den μ - und in geringerem Umfang auch an den κ -Rezeptoren an. Über die μ -Rezeptoren werden nach heutigem Kenntnisstand die supraspinale Analgesie sowie die Atemdepression und Euphorie vermittelt, während die spinale Analgesie, Miosis und Sedierung über den Angriff an den κ -Rezeptoren bewirkt werden. Morphin greift darüber hinaus auch direkt an den Nervenplexus in der Darmwand an und führt dadurch zu Obstipation. Bei älteren Patienten ist die analgetische Wirkung von Morphin stärker ausgeprägt.

Weitere zentrale Wirkungen von Morphin sind Übelkeit, Erbrechen und Freisetzung von Vasopressin. Die atemdepressive Wirkung von Morphin kann bei Patienten, die infolge einer Lungenerkrankung oder infolge anderer Arzneimittelwirkungen eine verminderte Ventilationskapazität aufweisen, zu respiratorischer Insuffizienz führen. Bei Patienten mit Enzephalitis kann es zur Verstärkung der Morphinwirkungen kommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Oral verabreichtes Morphin wird gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten, individuell unterschiedlichen *First-pass*-Metabolismus in der Leber. Die Bioverfügbarkeit von Morphin beträgt 30% mit einer Streubreite von

10-50%. Bei Patienten mit Leberkarzinom kann die Bioverfügbarkeit erhöht sein. Morphin weist eine dosislineare Kinetik auf.

M-STADA® enthält Morphinhydrochlorid als Retardformulierung, wodurch sich das Dosierungsintervall gegenüber nicht retardierten Darreichungsformen von 4-6 Stunden auf 12 Stunden verlängert.

Nach Nahrungsaufnahme erhöht sich $t_{\max}$ von 2,4 h (unter Nüchternbedingungen) auf 3,4 h.

Morphin ist plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Morphin wird in großem Umfang zu Glukuroniden verstoffwechselt, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen.

Elimination

Morphin wird zu 90% in Form von Metaboliten (Morphin-3-glukuronid und Morphin-6-glukuronid) überwiegend renal und lediglich zu einem geringen Teil biliär ausgeschieden. Morphin-6-glukuronid ist dabei wirksamer als die Muttersubstanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die zeigen, dass Morphin eine klastogene Wirkung hat, die sich auch in Keimzellen erwiesen hat. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen. Diese Wirkung muss auch beim Menschen angenommen werden. Morphin sollte nur bei sicherer Empfängnisverhütung angewendet werden.

Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential von Morphin liegen nicht vor. In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass Morphin das Tumorwachstum verstärken kann.

Tierexperimentell zeigte Morphin ein teratogenes Potential und führte zu neurologischen bzw. Verhaltensstörungen beim sich entwickelnden Organismus, während beim Menschen keine Hinweise auf Missbildungen oder fetotoxische Wirkungen von Morphin vorliegen. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomensschäden in Keimzellen berichtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Polyacrylat-Dispersion

30%, Talkum (E 553b).

Zusätzlich für M-STADA® 10 mg Retardtabletten

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Titandioxid (E 171).

Zusätzlich für M-STADA® 30 mg Retardtabletten

Chinolingelb-Aluminiumsalz (E 104), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Titandioxid (E171).

Zusätzlich für M-STADA® 60 mg/-100 mg Retardtabletten

Chinolingelb-Aluminiumsalz (E 104), Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110), Titandioxid (E171).

Zusätzlich für M-STADA® 200 mg Retardtabletten

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

M-STADA® 10 mg Retardtabletten

3 Jahre.

M-STADA® 30 mg/- 60 mg/- 100 mg und - 200 mg Retardtabletten

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0

Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

43731.00.00
43731.01.00
43731.02.00
43731.03.00
43731.04.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. November 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2008

10. Stand der Information

März 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel