

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphinsulfat Glenmark 10 mg Retardtabletten
Morphinsulfat Glenmark 30 mg Retardtabletten
Morphinsulfat Glenmark 60 mg Retardtabletten
Morphinsulfat Glenmark 100 mg Retardtabletten
Morphinsulfat Glenmark 200 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Morphinsulfat

Morphinsulfat Glenmark 10 mg:

1 Retardtablette enthält 10 mg Morphinsulfat
entsprechend 7,5 mg Morphin.

Morphinsulfat Glenmark 30 mg:

1 Retardtablette enthält 30 mg Morphinsulfat
entsprechend 22,5 mg Morphin.

Morphinsulfat Glenmark 60 mg:

1 Retardtablette enthält 60 mg Morphinsulfat
entsprechend 45 mg Morphin.

Morphinsulfat Glenmark 100 mg:

1 Retardtablette enthält 100 mg Morphinsulfat
entsprechend 75 mg Morphin.

Morphinsulfat Glenmark 200 mg:

1 Retardtablette enthält 200 mg Morphinsulfat
entsprechend 150 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Morphinsulfat Glenmark 10 mg:

1 Retardtablette enthält 107,74 mg Lactose (als
Monohydrat).

Morphinsulfat Glenmark 30 mg:

1 Retardtablette enthält 87,74 mg Lactose (als
Monohydrat).

Morphinsulfat Glenmark 60 mg:

1 Retardtablette enthält 57,74 mg Lactose (als
Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile
siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Morphinsulfat Glenmark 10 mg:

Grau-pinkfarbene Tabletten mit einem Durchmesser
von ca. 7 mm und der Prägung „10“.

Morphinsulfat Glenmark 30 mg:

Graublaue Tabletten mit einem Durchmesser von
ca. 7 mm und der Prägung „30“.

Morphinsulfat Glenmark 60 mg:

Pinkfarbene Tabletten mit einem Durchmesser von
ca. 7 mm und der Prägung „60“.

Morphinsulfat Glenmark 100 mg:

Gebrochen weiße Tabletten mit einem Durchmesser
von ca. 7 mm und der Prägung „100“.

Morphinsulfat Glenmark 200 mg:

Weiß bis gebrochen weiße Tabletten mit einem
Durchmesser von ca. 9 mm und der Prägung „200“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Starke und stärkste Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Initial wird die Behandlung mit einem nicht retardierten
Morphin (Tablette oder Lösung) begonnen, um
diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene
Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient
auf die entsprechende Tagesdosis Morphinsulfat
Glenmark umgestellt. Weiterbestehende Schmerzen
(Durchbruchschmerzen) sind mit einer unretardierten
Darreichungsform von Morphin (Tablette oder Lösung)
zu behandeln.

Retardiertes Morphin wird in der Regel in einem
12-Stunden-Intervall eingenommen. Dabei hängt die
Dosierung von der Schwere der Schmerzen sowie vom
Alter des Patienten und dessen bisherigem
Analgetikabedarf ab.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Morphinsulfat Glenmark 10 mg – 1 Retardtablette 2-mal
täglich (entsprechend 15 mg Morphin/Tag);
Morphinsulfat Glenmark 30 mg – 1 Retardtablette 2-mal
täglich (entsprechend 45 mg Morphin/Tag);
Morphinsulfat Glenmark 60 mg – 1 Retardtablette 2-mal
täglich (entsprechend 90 mg Morphin/Tag);
Morphinsulfat Glenmark 100 mg – 1 Retardtablette
2-mal täglich (entsprechend 150 mg Morphin/Tag);
Morphinsulfat Glenmark 200 mg – 1 Retardtablette
2-mal täglich (entsprechend 300 mg Morphin/Tag).

Morphinsulfat Glenmark 200 mg ist insbesondere zur
Beherrschung von Tumorschmerzen für diejenigen
Patienten gedacht, die Morphin tolerieren und eine
Tagesdosis von mehr als 200 mg Morphin benötigen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktions-
störungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-
Darm-Passage soll Morphinsulfat Glenmark besonders
vorsichtig dosiert werden.

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab
75 Jahren) und Patienten mit schlechtem körperlichem
Allgemeinzustand können empfindlicher auf Morphin
reagieren. Daher ist darauf zu achten, dass die
Dosiseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere
Dosisintervalle zu wählen sind. Ggf. ist auf geringere
Wirkstoffstärken auszuweichen.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren ist Morphinsulfat Glenmark 100 mg/200 mg im Allgemeinen nicht geeignet, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Darüber hinaus liegen zur Anwendung von Morphinsulfat Glenmark bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor.

Besondere Hinweise zur Dosiseinstellung

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

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

Patienten mit schweren Schmerzen sollten im Regelfall mit 10-30 mg Morphinsulfat alle 12 Stunden beginnen, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 70 kg KG) eine niedrige Initialdosis benötigen.

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

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste schmerzlindernd wirksame Dosis angestrebt werden.

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

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

Art der Anwendung

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

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Morphinsulfat Glenmark 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

Morphinsulfat Glenmark 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

Morphinsulfat Glenmark sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Absetzen der Therapie

Bei abruptem Absetzen der Gabe von Opioiden kann sich ein Abstinenzsyndrom einstellen. Daher sollte die Dosis vor dem Absetzen schrittweise reduziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R (E124) (nur enthalten in Morphinsulfat Glenmark 30 mg/60 mg), Gelborange S (E110) (nur enthalten in Morphinsulfat Glenmark 60 mg) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- Akutes Abdomen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Um die verlängerte Wirkstofffreisetzung der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung

und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

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

Morphinsulfat Glenmark ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Morphinsulfat Glenmark kann wegen der Bestandteile zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen (z. B. Lungengranulomen) führen.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

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.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Morphinsulfat Glenmark und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte eine gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten sein, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Morphinsulfat Glenmark gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

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).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Morphinsulfat Glenmark können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Morphinsulfat Glenmark 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 Morphinsulfat Glenmark 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 Morphinsulfat Glenmark und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die 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 Folge Rezepten). 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.

Wenn die Therapie mit Morphin nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

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

Morphinsulfat Glenmark wird präoperativ und innerhalb 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nicht empfohlen.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intraabdominelle Komplikationen wie z. B. eine Darmperforation maskiert werden.

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.

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 Prolaktin-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.

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

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

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.

Die Anwendung von Morphinsulfat Glenmark kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Morphinsulfat Glenmark 10 mg / 30 mg / 60 mg Retardtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa und andere zentral dämpfend wirkende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer/Anxiolytika, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin oder

Pregabalin, Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opiode kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, starken Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas oder tödlichen Ausgangs. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Morphinsulfat Glenmark verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In tierversperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten

ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt. Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

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

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

Stillzeit

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

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

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

Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust
--------	---------------------------------------

Psychiatrische Erkrankungen

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

Sehr häufig	Stimmungsänderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie
Häufig	Veränderungen der Aktiviertheit (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen), Verwirrheitszustände
Sehr selten	verminderte Libido
Nicht bekannt	Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen
Sehr selten	Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen
Nicht bekannt	Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien, Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Sehr häufig	Miosis
Sehr selten	Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt	Vertigo
---------------	---------

Herzerkrankungen

Gelegentlich	Tachykardie, Bradykardie
Nicht bekannt	Palpitationen, Herzversagen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg
Nicht bekannt	Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten	Bronchospasmen
Sehr selten	Dyspnoe
Nicht bekannt	Husten vermindert, Atemdepression (dosisabhängig), nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme nach rascher Dosissteigerung, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig	Obstipation (bei Dauerbehandlung)
Häufig	Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Dyspepsie
Selten	Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis
Sehr selten	Darmverschluss, Abdominalschmerz, Zahnerkrankungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Behandlung nicht hergestellt werden kann.
Nicht bekannt	Übelkeit, Mundtrockenheit (beides dosisabhängig)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten	Gallenkoliken
Sehr selten	Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Nicht bekannt	Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig	Hyperhidrosis, Urticaria, Pruritus
Sehr selten	Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)
Nicht bekannt	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenkrankungen

Sehr selten	Muskelspasmen, Muskelrigidität
-------------	--------------------------------

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig	Harnretention
Selten	Nierenkoliken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und derBrustdrüse

Sehr selten	Erektionsstörungen, Amenorrhoe
-------------	--------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am
Verbreichungsort

Häufig	Unwohlsein, Asthenie, Ermüdung
Sehr selten	Schüttelfrost, periphere Ödeme
Nicht bekannt	Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom (Abstinenzsyndrom), Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Morphinsulfat Glenmark 60 mg enthalten den Farbstoff Gelborange S (E110). Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen. Morphinsulfat Glenmark 30/60 mg enthalten den Farbstoff Ponceau 4R (E124). Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenArzneimittelabhängigkeit und Entzugsserscheinungen
(Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Anwendung von Morphinsulfat Glenmark 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.

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 ÜberdosierungSymptome der Intoxikation

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

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

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

Therapie von Intoxikationen

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

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

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

Ferner können Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und zur Volumentherapie erforderlich sein.

Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer unmittelbaren Wirkstoff-freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode
ATC-Code: N02AA01

Wirkmechanismus

Morphin ist ein Phenanthren-Alkaloid aus Schlafmohn (*Papaver somniferum*) mit opioidagonistischen Eigenschaften. Es zeigt eine ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren.

Zentrale Wirkungen

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

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

Periphere Wirkungen

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

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

C_{max} wird nach oraler Einnahme von einer 60 mg Retardtablette (bei Probanden) nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,1$ h erreicht.

Verteilung

Morphin wird zu ca. 20 – 35 % an Plasmaproteine, bevorzugt an die Albuminfraktion, gebunden. Das Verteilungsvolumen von Morphin wird mit 1,0 - 4,7 l/kg nach i.v. Einmalgabe von 4 - 10 mg angegeben. Hohe Gewebekonzentrationen findet man in der Leber, Niere, im Gastrointestinaltrakt und im Muskel. Morphin überwindet die Blut-Hirnschranke.

Biotransformation

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

Hauptmetabolite sind vor allem Morphin-3-glucuronid und in geringerer Menge Morphin-6-glucuronid. Außerdem entstehen unter anderem Sulfatkonjugate sowie oxidative Stoffwechselprodukte wie Normorphin, Morphin-N-oxid und ein in 2-Stellung hydroxiliertes Morphin. Die Halbwertszeit der Glucuronide ist erheblich länger als die des freien Morphins. Das Morphin-6-glucuronid ist biologisch wirksam. Es ist möglich, dass eine verlängerte Wirkung bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf diesen Metaboliten zurückzuführen ist.

Elimination

Im Harn werden nach oraler oder parenteraler Applikation ca. 80 % des verabreichten Morphins wiedergefunden (10 % unverändertes Morphin, 4 % Normorphin und 65 % als Glucuronide, davon Morphin-3-glucuronid : Morphin-6-glucuronid (10 : 1)). Die Eliminationshalbwertszeit von Morphin unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Sie liegt nach parenteraler Gabe durchschnittlich zwischen 1,7 und 4,5 Stunden, gelegentlich wurden auch Werte um 9 Stunden gefunden. Etwa 10 % der Morphin-Glucuronide werden über die Galle mit den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Mutagenes und tumorigenes Potential**

Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt.

Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (ZNS-Missbildungen, Wachstumsretardierung, Testisatrophie, Veränderungen bei Neurotransmittersystemen und Verhaltensweisen, Abhängigkeit). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Morphinsulfat Glenmark 10 mg:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich), hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid-x-H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172)

Morphinsulfat Glenmark 30 mg:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich), hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E124) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

Morphinsulfat Glenmark 60 mg:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich), hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Ponceau 4R, Aluminiumsalz (E124), Gelborange S, Aluminiumsalz (E110)

Morphinsulfat Glenmark 100 mg:

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich), hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172)

Morphinsulfat Glenmark 200 mg:

Hypromellose, Stearinsäure, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich), hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Morphinsulfat Glenmark 200 mg: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine Angaben erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu Blister Packung mit 20 Retardtabletten

Kindergesicherte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu Blister Packung mit 50 Retardtabletten

Kindergesicherte, weiße, opaque PVC/PVDC-Alu Blister Packung mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

78835.00.00
78836.00.00
78837.00.00
78838.00.00
78839.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 23.11.2009

Verlängerung der Zulassung: 19.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel