

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Morphinsulfat-GRY[®] 10 mg Retardtabletten

Morphinsulfat-GRY[®] 30 mg Retardtabletten

Morphinsulfat-GRY[®] 60 mg Retardtabletten

Morphinsulfat-GRY[®] 100 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Morphinsulfat-GRY[®] 10 mg Retardtabletten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 107,74 mg Lactose-Monohydrat.

Morphinsulfat-GRY[®] 30 mg Retardtabletten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 87,74 mg Lactose-Monohydrat und 0,001 mg Ponceau 4R (E 124).

Morphinsulfat-GRY[®] 60 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Morphinsulfat entsprechend 45 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 57,74 mg Lactose-Monohydrat, 0,02 mg Ponceau 4R (E 124) und 0,001 mg Gelborange S (E 110).

Morphinsulfat-GRY[®] 100 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 100 mg Morphinsulfat entsprechend 75 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Morphinsulfat-GRY[®] 10 mg Retardtablette

Gräulich-rosa Retardtablette mit dem Aufdruck ,10'

Morphinsulfat-GRY[®] 30 mg Retardtablette

Gräulich-blaue Retardtablette mit dem Aufdruck ,30'

Morphinsulfat-GRY[®] 60 mg Retardtablette

Rosafarbene Retardtablette mit dem Aufdruck ,60'

Morphinsulfat-GRY[®] 100 mg Retardtablette

Cremefarbene Retardtablette mit dem Aufdruck ,100'

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung starker und stärkster Schmerzen, insbesondere Tumorschmerzen und postoperative Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initial wird die Behandlung mit einem unretardierten Morphin (Tabletten oder Mischung) mit allmählicher Dosissteigerung begonnen, um diejenige Dosis zu ermitteln, mit der eine angemessene Schmerzkontrolle erzielt wird. Danach wird der Patient auf die entsprechende Tagesdosis *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* umgestellt. Danach auftretende Schmerzen (Durchbruchschmerzen) sind mit einer unretardierten Darreichungsform von Morphin zu behandeln.

Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten werden in der Regel alle 12 Stunden 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 nach einleitender Behandlung mit einer unretardierten Darreichungsform von Morphin:

Patienten mit schweren Schmerzen sollten im Regelfall mit 10–30 mg Morphinsulfat alle 12 Stunden beginnen, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht eine niedrige Initialdosis benötigen.

Patienten, deren schwere Schmerzen sich nicht durch schwächere Opioide (z. B. Dihydrocodein) beherrschen lassen, sollten im Regelfall mit 30 mg Morphinsulfat alle 12 Stunden beginnen, wobei Patienten mit geringem Körpergewicht eine niedrige Initialdosis benötigen. Bei älteren Patienten, die empfindlich auf Morphin ansprechen, sowie bei Patienten mit geringem Körpergewicht, die eine niedrige Initialdosis benötigen, Hypothyreose oder deutlich eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion reicht möglicherweise eine Initialdosis von 10 mg zweimal täglich aus (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Bei sich verstärkender Schmerzsymptomatik ist eine höhere Morphindosis erforderlich. Möglicherweise muss die Tagesdosis schrittweise um 30 - 50 % angehoben werden. 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.

Patienten, die von einer parenteralen Morphintherapie auf *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung des individuell unterschiedlichen Ansprechverhaltens vorsichtig behandelt werden, d. h. der Tagesbedarf darf nicht überschätzt werden. Im Rahmen dieses Wechsels der Darreichungsform kann sich die analgetische Wirkung abschwächen. Im Normalfall muss die parenterale Morphindosis etwa verdoppelt werden.

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass Patienten, die bereits auf eine wirksame Dosis eines anderen Opioids eingestellt sind, nicht ohne erneute Dosisanpassung und klinische Untersuchung auf eine Morphin-Retardformulierung oder ein anderes Analgetikum umgestellt werden sollten, da sonst keine andauernde analgetische Wirkung gewährleistet ist.

Kinder

Ab 6 Jahren: Es wird eine Initialdosis von 0,2 - 0,8 mg Morphin je Kilogramm Körpergewicht alle 12 Stunden mit Dosiseinstellung wie beim Erwachsenen empfohlen.

Sollte die empfohlene Dosis in dieser Formulierung (Retardtabletten) nicht gegeben werden können, ist eine andere Darreichungsform zu wählen.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Hypothyreoidismus oder deutlich eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion muss die Initialdosis möglicherweise reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Postoperative Schmerzen:

Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten sollten in den ersten 24 Stunden postoperativ nicht eingenommen werden bzw. erst nach Einsetzen der normalen Darmtätigkeit. Danach sollte sich der verordnende Arzt an der folgenden Dosierungsempfehlung orientieren:

- 20 mg alle 12 Stunden für Patienten unter 70 kg
- 30 mg alle 12 Stunden für Patienten über 70 kg
- Bei älteren Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.
- Die Gabe bei Kindern wird nicht empfohlen.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit *Morphinsulfat-GRY[®] 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 *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schritt-

weise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrunde liegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind zum Einnehmen. Sie sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* dürfen vor der Einnahme weder geteilt, zerkaut oder zerstoßen noch aufgelöst werden, da es dadurch zu einer Beschädigung des Retardsystems und damit zur raschen Freisetzung von Morphin mit der Gefahr schwerer Nebenwirkungen und einer potenziell tödlichen Morphin-Überdosierung käme.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Atemdepression
- Verlegung der Atemwege durch Sekretstau
- obstruktive Atemwegserkrankung
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen
- verzögerte Magenentleerung
- akute Lebererkrankung
- gleichzeitige oder weniger als 2 Wochen zurückliegende Therapie mit MAO-Hemmstoffen
- Kinder unter 6 Jahren, da das Schlucken der unzerkauften Tabletten die Kontrolle über die Mund- und Rachenmuskulatur erfordert

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Hypothyreoidismus oder deutlich eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion muss die Dosis möglicherweise reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Morphin ist mit besonderer Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion, schwerem Cor pulmonale, Schlafapnoe, gleichzeitiger Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln (siehe unten sowie Abschnitt 4.5), Kopfverletzung, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unbekannter Ursache, Krampfleiden, Delirium tremens, Hypotonie in Verbindung mit Hypovolämie, Erkrankungen der Gallenwege und Pankreatitis, Obstipation, entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz und Opioidabhängigkeit.

Wenn während der Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* ein paralytischer Ileus bzw. der Verdacht hierauf auftritt, ist die Anwendung sofort zu beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Zwischen den verschiedenen Morphin-Retardpräparaten lässt sich keine Bioäquivalenz herstellen. Darum ist es wichtig, dass Patienten, die einmal auf eine wirksame Dosis *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* eingestellt wurden, nicht ohne erneute Einstellung und klinische Beurteilung auf ein anderes Morphinpräparat mit langsamer, verzögerter oder retardierter Wirkstofffreisetzung oder auf ein anderes starkes Narkoanalgetikum umgestellt werden.

Bei Patienten mit Epilepsie kann Morphin die Anfallsschwelle senken.

Atemdepression

Das bedeutsamste Risiko einer hohen Morphindosis ist die Atemdepression.

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. Opiode können auch schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®]* und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die Verordnung zusammen mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine Verordnung von

Morphinsulfat-GRY[®] zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis genommen 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).

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.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie *Morphinsulfat-GRY[®]* können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®]* 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-GRY[®]* 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-GRY[®]* 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.

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).

Alkohol

Alkoholkonsum gleichzeitig mit der Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* kann die unerwünschten Nebenwirkungen des Morphins verstärken; die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden, da sie zur beschleunigten Freisetzung und Resorption einer potenziell tödlichen Dosis Morphin führen kann.

Parenteraler Missbrauch

Die missbräuchliche parenterale Anwendung von Präparaten, die nicht für die parenterale Gabe zugelassen sind, kann zu schwerwiegenden und potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Rifampicin

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.

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.

Hyperalgesie

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.

Chirurgische Eingriffe

Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten sind nicht präoperativ oder innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ einzunehmen.

Wie bei anderen Morphinpräparaten sollten Patienten, die sich einer Chordotomie oder sonstigen Operation zur Schmerzreduktion unterziehen wollen, in den letzten 24 Stunden vor dem Eingriff keine *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* mehr einnehmen. Wenn danach eine weitere Behandlung mit *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* angezeigt ist, ist die Dosierung an den neuen postoperativen Bedarf anzupassen.

Wie alle Morphinpräparate sind *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* postoperativ und nach abdominalen Eingriffen mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da Morphin die Darmmotilität herabsetzt; sie sollten erst angewendet werden, wenn der Arzt sich davon überzeugt hat, dass die Darmfunktion normal ist.

Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit (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.

Doping

Die Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®]* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®]* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile

Morphinsulfat-GRY[®] 10 mg, 30 mg und 60 mg

Lactose

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

Morphinsulfat-GRY[®] 30 mg

Ponceau 4R (E 124)

Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Morphinsulfat-GRY[®] 60 mg

Ponceau 4R (E 124), Gelborange S (E 110)

Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Beispiele für solche zentral dämpfenden Arzneimittel sind unter anderem: andere Opiode, Anxiolytika, Sedativa und Hypnotika (einschließlich Benzodiazepinen), Antiepileptika (einschließlich Gabapentinen, wie z. B. Gabapentin und Pregabalin), Allgemeinanästhetika (einschließlich Barbituraten), Antipsychotika (einschließlich Phenothiazinen), Antidepressiva, zentral wirkenden Antiemetika und Alkohol.

In einer Studie wurden gesunden Probanden (n = 12) 60 mg Morphin als Retardkapsel 2 Stunden vor einer Kapsel mit 600 mg Gabapentin verabreicht; dies erhöhte die mittlere AUC von Gabapentin um 44 % im Vergleich zur Gabe von Gabapentin ohne Morphin. Patienten sind daher

engmaschig auf Anzeichen zentraler Dämpfung, z. B. Schläfrigkeit, zu überwachen, und gegebenenfalls ist die Gabapentin- oder Morphindosis entsprechend zu verringern.

Arzneimittel, die die Wirkung von Acetylcholin blockieren

Arzneimittel, die die Wirkung von Acetylcholin blockieren, z. B. Antihistaminika, Antiparkinsonika und Antiemetika, können mit Morphin in Wechselwirkung treten und anticholinerge Nebenwirkungen verstärken.

Alkohol

Alkohol kann die pharmakodynamische Wirkung von *Morphinsulfat-GRY[®]* steigern; die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, da es zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer potentiell tödlichen Dosis Morphin kommen kann.

Antazida

Die gleichzeitige Anwendung von Antazida kann dazu führen, dass das Morphin schneller freigesetzt wird als vorhergesehen; die Arzneimittel sollten daher nicht zusammen eingenommen werden, sondern in mindestens zwei Stunden Abstand voneinander.

Cimetidin

Cimetidin hemmt den Morphinabbau.

Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer

Es ist bekannt, dass zwischen MAO-Hemmern und Narkoanalgetika Wechselwirkungen bestehen, die zu zentraler Erregung oder Dämpfung mit hyper- bzw. hypotensiven Krisen führen. Morphin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzung eines MAO-Hemmers angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Rifampicin

Rifampicin führt zu einem stark vermehrten Abbau von oral verabreichtem Morphin, so dass ggf. höhere Dosen erforderlich werden.

Antidepressiva/Co-Analgetika

Clomipramin und Amitriptylin verstärken die analgetische Wirkung von Morphin, was teilweise auf eine erhöhte Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist. Eventuell muss die Dosis angepasst werden.

P2Y12-Inhibitoren

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.

Ritonavir

Es liegen zwar keine pharmakokinetischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir und Morphin vor, doch Ritonavir induziert die Leberenzyme, die für die Glucuronidierung von Morphin verantwortlich sind, und könnte potentiell die Plasmakonzentration von Morphin verringern.

Morphin-Agonisten/-Antagonisten

Die Kombination von Morphin-Agonisten/-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) darf nicht an Patienten verabreicht werden, die mit reinen Opioid-Agonisten-Analgetika behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da sich Morphin tierexperimentell als fruchtschädigend erwiesen hat, wird die Einnahme in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wegen der Gefahr von Atemdepressionen beim Neugeborenen wird von einer Anwendung während der Geburt abgeraten. *Morphinsulfat-GRY[®]* darf während der Schwangerschaft nur dann verordnet werden, wenn die potenziellen Vorteile die möglichen Risiken für das Ungeborene eindeutig rechtfertigen. Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, 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, Morphin 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 Reaktionsfähigkeit des Patienten (z. B. verminderte Aufmerksamkeit, verlängerte Reaktionszeit), wobei das Ausmaß je nach Dosis und Empfindlichkeit variieren kann.

Betroffene Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Dies sollte insbesondere zu Beginn einer Behandlung berücksichtigt werden, bei Dosiserhöhung bzw. bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder Begleitmedikation mit anderen Sedativa.

4.8 Nebenwirkungen

Bei normalen Dosen sind die häufigsten Nebenwirkungen von Morphin Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Benommenheit. Unter Langzeittherapie sind Übelkeit und Erbrechen ungewöhnlich, doch sollten diese Nebenwirkungen auftreten, kann die Therapie mit Antiemetika kombiniert werden. Obstipation kann mit Laxativa behandelt werden.

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Euphorie, Halluzinationen, Stimmungsschwankungen, Desorientierung, Sedierung		Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie, Denkstörungen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Unwillkürliche Muskelkontraktionen, Benommenheit, Hyperhidrose	Krampfanfälle, Hypertonus (Muskelhypertonie), Myoklonus, Parästhesien, Synkope	Erhöhter Hirndruck	Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Miosis	Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel		
Herzerkrankungen			Palpitationen	Bradykardie, Tachykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie, Flush (Gesichtsröte)		Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemdepression, Bronchospasmus, Lungenödem	Asthmaanfälle bei entsprechend disponierten Patienten	Verminderter Hustenreflex, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Obstipation	Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Erbrechen	Koliken, Dyspepsie, paralytischer Ileus, Geschmacksstörungen		Pankreatitis, Exazerbation der Pankreatitis

Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten



Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte		Gallengangschmerzen, Spasmus des Sphincter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag	Urtikaria	Schüttelfrost	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt und Harnwegsspasmen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Amenorrhö, verminderte Libido, erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Allgemeines Schwächegefühl bis hin zu Synkopen, Ermüdung, Pruritus	Peripheres Ödem		Toleranz, Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom), Entzugssyndrom bei Neugeborenen
Untersuchungen					Serum-Prolaktin erhöht, Plasma-Cortisol vermindert, Östrogen vermindert, Testosteron vermindert

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von *Morphinsulfat-GRY[®]* 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).

Nach bestimmungsgemäßer Einnahme therapeutischer Dosen kann sich nach 1 - 2 Wochen eine physische und psychische Abhängigkeit entwickeln. Es wurde über isolierte Fälle einer Abhängigkeit nach nur zwei- bis dreitägiger Behandlung berichtet.

Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioidantagonisten erfolgt, kann ein Entzugssyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Das abrupte Absetzen einer Langzeittherapie mit Morphin kann innerhalb weniger Stunden ein Entzugssyndrom auslösen. Dieses Syndrom ist im Regelfall 36 bis 72 Stunden nach dem Absetzen am stärksten ausgeprägt.

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.

Erkrankungen des Immunsystems

Nebenwirkungen wie Urtikaria und Pruritus können zumindest teilweise auf die Histamin freisetzenden Wirkungen von Morphin zurückgeführt 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

Toxische Dosis: 5- bis 10-fache therapeutische Dosis.

Zeichen einer Morphinintoxikation und -überdosierung sind stecknadelkopfgroße Pupillen, Atemdepression, Benommenheit, Muskelschwäche, Bradykardie, Hypotonie und zentrale Dämpfung, die zu Stupor oder Koma führen kann. Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

In schweren Fällen können Kreislaufkollaps und zunehmendes Koma auftreten. Eine Überdosierung kann zum Tod führen. Bei Opioid-Überdosierung sind Fälle von Rhabdomyolyse mit Fortschreiten zu Nierenversagen beobachtet worden.

Aspirationspneumonie ist eine mögliche (und potentiell schwerwiegende) unerwünschte Wirkung, die als verzögerte Folge der initialen Symptome einer Morphin-Überdosierung eintreten kann.

Wenn *Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten* vor der Einnahme zerkleinert werden, wird das Morphin zu schnell freigesetzt, was zu einer tödlichen Überdosierung führen kann.

Therapiemaßnahmen bei Morphinüberdosierung

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

Die orale Gabe von Aktivkohle ist in Betracht zu ziehen, wenn eine erhebliche Menge innerhalb der letzten Stunde eingenommen wurde, vorausgesetzt die Atemwege können geschützt werden.

Die reinen Opioid-Antagonisten sind jeweils spezifische Antidote gegen die Auswirkungen einer Opioid-Überdosierung. Weitere Supportivmaßnahmen sind nach Bedarf zu erwägen.

Bei massiver Überdosierung empfiehlt sich die intravenöse Naloxon-Gabe. Das Naloxon wird mit 0,4–0,8 mg i.v. dosiert. Die Gabe sollte, falls erforderlich, alle 2–3 Minuten wiederholt werden oder als Infusion mit 2 mg in 500 ml Natriumchloridlösung oder Glukoselösung 0,004 mg/ml (5 %). Die Infusionsgeschwindigkeit sollte sich an der vorher verabreichten Bolusdosis orientieren und auch daran, wie gut der Patient anspricht. 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 Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten bis zu 12 Stunden nach der Einnahme kontinuierlich Morphin freisetzen und damit zur Erhöhung der zirkulierenden Wirkstoffmenge beitragen.

Auch bei einer weniger schweren Überdosierung kann Naloxon verabreicht werden.

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 zur Entfernung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, 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.

Bei Patienten mit Enzephalitis kann es zur Verstärkung der Morphinwirkungen kommen.

Zentrales Nervensystem

Morphin übt eine dosisabhängige analgetische und sedierende Wirkung aus (d. h. Schläfrigkeit und Anxiolyse).

Morphin erzeugt Atemdepression durch direkte Einwirkung auf das Atemzentrum im Gehirn.

Morphin unterdrückt den Hustenreflex durch direkte Einwirkung auf das Hustenzentrum in der Medulla oblongata. Antitussive Effekte können bei Dosen unterhalb der normalerweise zur Analgesie erforderlichen Dosen auftreten.

Morphin verursacht Miosis, auch bei völliger Dunkelheit. Stecknadelkopfgroße Pupillen sind ein Anzeichen einer Narkotika-Überdosierung, sie sind jedoch nicht pathognomonisch (z. B. können auch pontine Läsionen hämorrhagischen oder ischämischen Ursprungs ähnliche Befunde hervorrufen). Mydriasis mit Hypoxie wird im Rahmen einer Morphin-Überdosierung häufiger beobachtet als Miosis.

Gastrointestinaltrakt und andere glatte Muskeln

Morphin bewirkt eine Verringerung der Motilität in Verbindung mit einer Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur des Antrum pyloricum und des Duodenums. Die Nahrungsverdauung im Dünndarm wird verzögert, und propulsive Kontraktionen werden vermindert. Auch im Dickdarm werden die propulsiven peristaltischen Wellen vermindert, während der Tonus sich bis hin zum Krampf erhöht, was zu Obstipation führt.

Morphin erhöht generell den Tonus der glatten Muskulatur und insbesondere den der Schließmuskeln des Gastrointestinaltrakts und der Gallenwege. Morphin kann auch einen Spasmus des Oddi-Sphinkters hervorrufen, sodass der intrabiliäre Druck steigt.

Kardiovaskuläres System

Morphin kann die Ausschüttung von Histamin auslösen, mit oder ohne damit einhergehende periphere Vasodilatation. Mögliche Symptome der Histaminausschüttung und/oder peripheren Vasodilatation sind Pruritus, Flush, Augenrötung, Schwitzen und/oder orthostatische Hypotonie.

Endokrines System

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- und die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen, was zu Nebenniereninsuffizienz bzw. Hypogonadismus führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und Tierstudien deuten auf verschiedene Wirkungen natürlicher Opiode wie Morphin auf Komponenten des Immunsystems hin; die klinische Bedeutung hiervon ist unbekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die maximale Spitzenkonzentration wird 1 bis 6 Stunden nach Dosisaufnahme erreicht. 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. Wurden die Retardtabletten mit der Nahrung eingenommen, änderte sich der Zeitraum bis zum Erreichen des Plasmaspitzenpiegels (t_{max}) des Morphins nicht. Der C_{max} des Morphins stieg leicht an, als die Retardtabletten mit der Nahrung eingenommen wurden (von 9,73 ng/ml auf 10,0 ng/ml).

Das Morphin ist zu etwa 20 - 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Morphin-6-Glucuronid ist Blut-Hirn-Schranke-gängig.

Morphin ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination

Morphin wird überwiegend über den Stoffwechselweg eliminiert. In der Leber erfolgt ein signifikanter First-Pass-Metabolismus, wodurch die Bioverfügbarkeit geringer wird als bei einer gleich hohen intravenösen oder intramuskulären Dosis. Außerdem wird Morphin auch in den Nieren und in der Darmmukosa metabolisiert. Morphin wird vorwiegend in den inaktiven Metaboliten Morphin-3-Glucuronid und den aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid verstoffwechselt. Letzterer Metabolit ist dabei wirksamer als die Muttersubstanz.

Die Metabolite werden im Wesentlichen renal ausgeschieden (90 % in 24 Stunden). Morphin und seine Metabolite unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Etwa 7 - 10 % werden über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt 1 - 3,8 l/kg. Die Pharmakokinetik des Morphins ist nicht dosisabhängig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid deutlich erhöht sein.

Aufgrund der großen interindividuellen Variation in der Morphin-Pharmakokinetik und dem Analgesiebedarf muss die Tagesdosis für jeden Patienten individuell angepasst werden, um eine adäquate Schmerzkontrolle zu erzielen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Bei männlichen Ratten wurde über verminderte Fertilität und chromosomale Schäden in den Keimzellen berichtet. Zum mutagenen Potential von Morphin liegen keine Studien vor. Publierte Artikel bescheinigen Morphin eine Mutagenität *in vitro*, da es die DNA-Fragmentierung in menschlichen T-Zellen erhöht. Auch im *in-vivo*-Mikronukleustest bei Mäusen wirkt Morphin mutagen und kann Chromosomenaberrationen in Mäuse-Spermatiden und murinen Lymphozyten hervorrufen. Studien an Mäusen zum Wirkmechanismus haben ergeben, dass die klastogene Wirkung *in vivo* möglicherweise mit einem Anstieg des Glukokortikoidspiegels zusammenhängt, welchen Morphin bei diesen Tierarten verursacht. Diesen positiven Befunden stehen *in-vitro*-Literaturstudien gegenüber, die darauf hinweisen, dass Morphin keine Chromosomenaberrationen in menschlichen Leukozyten und keine Translokationen oder tödliche Mutationen in *Drosophila* verursacht.

Morphinsulfat-GRY[®] Retardtabletten



Karzinogenität

Das karzinogene Potenzial von Morphin wurde bisher nicht in Tierstudien untersucht.

Reproduktionstoxizität

Eine Literaturstudie mit weiblichen Ratten, denen Morphin (i. p.) in Dosen von bis zu 15 mg/kg/Tag vor der Paarung, bis zu 30 mg/kg/Tag während der Trächtigkeit und bis zu 40 mg/kg/Tag postpartal verabreicht wurde, ergab eine verringerte Fertilität der Weibchen, einen Anstieg der Totgeburten, eine Wachstumshemmung bei den Jungtieren, Entzugserscheinungen und eine Unterdrückung der Spermienproduktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose

Stearinsäure

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Morphinsulfat-GRY[®] 10, 30 und 60 mg: Lactose-Monohydrat

Filmüberzug:

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Morphinsulfat-GRY[®] 10 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

Morphinsulfat-GRY[®] 30 mg: Ponceau 4R (E 124), Indigocarmin (E 132)

Morphinsulfat-GRY[®] 60 mg: Ponceau 4R (E 124), Gelborange S (E 110)

Morphinsulfat-GRY[®] 100 mg: Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Retardtabletten

Packungsgrößen:

Packungen mit 20, 20x1, 50, 50x1, 100 oder 100x1 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Morphinsulfat-GRY[®] 10 mg Retardtabletten: 51068.00.00

Morphinsulfat-GRY[®] 30 mg Retardtabletten: 51068.01.00

Morphinsulfat-GRY[®] 60 mg Retardtabletten: 51068.02.00

Morphinsulfat-GRY[®] 100 mg Retardtabletten: 51068.03.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel