

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Substitol® 30 mg Hartkapseln, retardiert  
 Substitol® 60 mg Hartkapseln, retardiert  
 Substitol® 100 mg Hartkapseln, retardiert  
 Substitol® 200 mg Hartkapseln, retardiert

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel, retardiert enthält:  
 Substitol 30 mg – 30 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 22,6 mg Morphin;  
 Substitol 60 mg – 60 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 45,1 mg Morphin;  
 Substitol 100 mg – 100 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 75,2 mg Morphin;  
 Substitol 200 mg – 200 mg Morphinsulfat (Ph. Eur.) entsprechend 150,4 mg Morphin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Substitol Hartkapseln enthalten weiße bis gelbliche Retard-Pellets.

Substitol 30 mg sind blaue Hartkapseln mit dem Aufdruck „MS OD 30“.  
 Substitol 60 mg sind braune Hartkapseln mit dem Aufdruck „MS OD 60“.  
 Substitol 100 mg sind pinkfarbige Hartkapseln mit dem Aufdruck „MS OD 100“.  
 Substitol 200 mg sind rostbraune Hartkapseln mit dem Aufdruck „MS OD 200“.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur oralen Substitutionsbehandlung von Erwachsenen mit Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer und umfassender psychosozialer Maßnahmen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Behandlung sollte durch einen Arzt erfolgen, der Erfahrung in der Substitutionsbehandlung hat.

Die Dosierung soll sich am Auftreten von Entzugssymptomen orientieren und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen Situation und dem subjektiven Befinden individuell eingestellt werden. Der Verlust der Opioidtoleranz, der innerhalb weniger Tage möglich ist, sollte beachtet werden.

##### Anfangsdosis

Patienten ohne Substitutionsvorbehandlung sollten eine Anfangsdosis von 100–200 mg Substitol erhalten. Wenn weiterhin Entzugssymptome auftreten, kann einmalig eine zusätzliche Dosis von bis zu 200 mg Substitol nach mindestens 6 Stunden gegeben werden.

Patienten, die bereits mit methadonhaltigen Präparaten vorbehandelt sind, können auf Substitol von einem zum anderen Tag umgestellt werden. Das Dosisverhältnis beträgt üblicherweise 1 : 6 bis 1 : 8 (Methadonhydrochlorid : Morphinsulfat). Das Dosisverhältnis von 1 : 8 sollte wegen möglicher Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Für die Umstellung von buprenorphinhalten Präparaten auf Substitol liegen keine

klinischen Studiendaten vor. Die individuelle Dosis ist daher unter engmaschiger Kontrolle klinisch zu ermitteln.

##### Erhaltungsdosis

Zum Erreichen der optimalen Tagesdosis ist eine individuelle, schrittweise Dosisanpassung erforderlich. Die Erhaltungsdosis richtet sich danach, inwieweit Entzugssymptome auftreten und das Opioid-Verlangen unterdrückt wird und sollte grundsätzlich so niedrig wie möglich sein. Sie liegt meist zwischen 500–800 mg Substitol, wobei erhebliche Abweichungen nach oben oder unten möglich sind.

Substitol 30 mg und 60 mg sind zur individuellen Dosisanpassung bestimmt, während der gesamten Therapiedauer und in allen Therapiephasen.

Die Morphindosis der Substitutionsbehandlung muss vor und während einer Operation, bei der eine Allgemeinanästhesie mit oder ohne parenteralen Opioiden erforderlich ist, möglicherweise angepasst werden. Nach der Operation muss die Morphindosis gegebenenfalls neu eingestellt werden.

##### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei Verdacht auf verzögerte Magen-Darm-Passage soll Substitol 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 und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Substitol zur Substitutionsbehandlung bei opioidabhängigen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird Substitol für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

##### Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis soll einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Substitol ist mit ausreichend Flüssigkeit – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen.

Substitol-Kapseln sollten im Ganzen unzerkaut eingenommen werden. Alternativ können die in den Substitol-Kapseln enthaltenen Retard-Pellets direkt eingenommen werden. Dafür können die Kapseln geöffnet und die Retard-Pellets (in einen trockenen Becher gefüllt) sofort danach in den Mund genommen und mit ausreichend Wasser geschluckt werden.

Die Retard-Pellets müssen auf jeden Fall unzerkaut und unzerkleinert geschluckt werden.

Die Kapselhülle hat keine pharmakologische Wirkung. Leere Kapselhüllen sollten sicher entsorgt werden.

Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die orale Einnahme die einzige

wirksame und sichere Art der Anwendung darstellt (bezüglich der Risiken des nichtbestimmungsgemäßen Gebrauchs siehe Abschnitt 4.4).

##### Unterbrechung der Einnahme

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei einer Unterbrechung der Einnahme von einem Tag. Bei einer mehrtägigen Unterbrechung ist die Dosis zunächst zu reduzieren und danach schrittweise, abhängig von den klinischen Symptomen, wieder zu erhöhen.

##### Anwendungsdauer

Die Dauer der Anwendung von Substitol richtet sich im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes nach dem Verlauf der Substitutionsbehandlung und dem individuellen Empfinden des Patienten.

##### Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

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

Ist eine Beendigung der Substitutionsbehandlung vorgesehen, erfolgt diese über Wochen bis Monate durch schrittweise Dosisreduktion nach Maßgabe der Befindlichkeit und eventuell auftretender Entzugsschwerden (siehe auch Abschnitt 4.4). Dosisreduktionen sollten 10 % der aktuellen Tagesdosis nicht überschreiten und erst erfolgen, wenn eventuelle Beschwerden vom vorhergehenden Reduktionsschritt abgeklungen sind.

##### Behandlungsdauer

Substitol sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Risiko eines paralytischen Ileus,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie,
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung,
- schweres Bronchialasthma,
- akutes Abdomen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- schwer beeinträchtigter Atemfunktion,
- Atemdepression (siehe unten),
- schwerem Cor pulmonale,

- Schlaf-Apnoe,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5),
- Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5),
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugerscheinungen (siehe unten),
- Opioidgebrauchsstörung,
- Psychischer Abhängigkeit (Arzneimittel-sucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten),
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck (wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird), Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
- 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,
- Obstipation.

Um die verlängerte Wirkstofffreisetzung der in Substitol enthaltenen Retard-Pellets nicht zu beeinträchtigen, müssen die Kapseln bzw. ihr Inhalt als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerkauter oder zerriebener Retard-Pellets führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

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

#### Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

#### 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Substitol 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, Substitol 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).

#### MAO-Hemmer

Morphin muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

#### 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).

#### Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Bei längerfristiger Anwendung von Substitol kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von Substitol kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom) auftreten. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch An-

passung der Dosis oder der Darreichungsform verringert 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.

#### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Substitol kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid use disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Substitol kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Substitol 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 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.

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

Der gleichzeitige Konsum von illegalen Opioiden, Benzodiazepinen, Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Substanzen oder Arzneimitteln kann in Anbetracht der Potenzierung der Atemdepression zum Tod durch Atemstillstand führen (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung von Substitol sollten Patienten in der postoperativen Phase – abhängig von der Art der Operation und Anästhesie – sorgfältig z. B. hinsichtlich eines Ileus bzw. einer Atemdepression beobachtet werden.

Die schmerzlindernde Wirkung von Morphin kann zur Verschleierung von Symptomen einer eventuellen Begleiterkrankung führen (z. B. Darmperforation).

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

#### 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 Sichelzellerkrankung (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.

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.

Der Patient muss über den Toleranzverlust und die erhöhte Gefahr einer Überdosierung bei erneutem Opioid-Konsum nach Unterbrechung der Substitutionsbehandlung informiert werden.

Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin sollte während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierungen von Morphin angepasst werden.

Die Anwendung von Substitol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

#### **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), Barbitura-

te, Antidepressiva, Antikonvulsiva (einschließlich Gabapentinoide, z. B. Pregabalin oder Gabapentin), Antihistaminika/zentral wirksame Antiemetika und anderen Opioiden kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere das Risiko für Atemdepression, Sedierung, Hypotonie, Koma und Tod. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Substitol 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, weshalb die gleichzeitige Anwendung von Morphin und MAO-Hemmern oder die Gabe von Morphin innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von MAO-Hemmern zu vermeiden ist.

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**

##### 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). Mor-

phin 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 Entzugs (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 Opioid-Antagonisten 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.

##### Fertilität

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

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

Morphin 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ), 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

Herzkrankungen

Gelegentlich Tachykardie, Bradykardie  
Nicht bekannt Palpitationen, Herzversagen

Gefäßkrankungen

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 Pankreasenzym

Sehr selten Darmverschluss, Abdominalschmerz, Zahnerkrankungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Behandlung nicht hergestellt werden kann.

Nicht bekannt Übelkeit, Mundtrockenheit (beides dosisabhängig), Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Hyperhidrosis, Urtikaria, 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 der Brustdrüse

Sehr selten Erektionsstörungen, Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

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

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz einhergehen. Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioidantagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten. Behandlungsempfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

Zu den körperlichen Entzugssymptomen gehören: Körperschmerzen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom, Diarrhö, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psychische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angst und Reizbarkeit. Arzneimittelabhängigkeit geht häufig mit „Drogenhunger“ einher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Zerkleinern der Retard-Pellets führt bei Einnahme oder missbräuchlicher Injektion zu einer sofortigen Freisetzung der gesamten Menge von Morphin und kann eine letale Überdosierung zur Folge haben.

Symptome der Intoxikation

Die Opioid-Vergiftung 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

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression als Folge einer Morphin-Überdosierung vorliegen. Naloxon soll bei mit Morphin substituierten Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Morphinwirkung kann in solchen Fällen ein akutes Entzugssyndrom bewirken.

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Beatmung, Intubation und die intravenöse Gabe eines Opioid-Antagonisten (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.



# Substitol® 30/60/100/200 mg Hartkapseln, retardiert

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

Die Dosis des Opioid-Antagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg pro kg Körpergewicht.

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

Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Retard-Pellets führt zu einer unmittelbaren Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode

ATC-Code: N07BC09

#### Wirkmechanismus

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

#### Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt analgetisch, antitussiv, sedierend, tranqullisierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Spätteffekt) 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 euphorisierenden Wirkungskomponente des Morphins besteht Suchtgefahr (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Periphere Wirkungen

Obstipation, Kontraktion der Sphinkter 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.

Endokrines System siehe Abschnitt 4.4.

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

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

### 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.

Nach einmaliger Gabe von Substitol werden maximale Plasmaspiegel nach 3,5 (2,0 - 6,0) Stunden nüchtern und nach 6,0 (2,5 - 18,0) Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit erreicht. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption (relative Bioverfügbarkeit).

#### Verteilung

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.

Die Proteinbindung im Plasma beträgt ca. 35 %.

#### 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-Glucuronyltransferase 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 hydroxyliertes 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.

Die Blutspiegel nach oraler Einnahme von Substitol nehmen mit einer (virtuellen) Halbwertszeit von ca.  $16 \pm 5$  Stunden ab.

### 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 tumorerzeugendes 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

#### Substitol 30 mg

hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171), Eisenoxid(II,III)-oxid (E172)

#### Substitol 60 mg

hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Eisenoxid(II,III)-oxid (E172), Eisenoxid(III)-oxid (E172)

#### Substitol 100 mg

hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Erythrosin (E127), Titandioxid (E171), Eisenoxid(II,III)-oxid (E172), Eisenoxid(III)-oxid (E172)

#### Substitol 200 mg

hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Titandioxid (E171), Eisenoxid(II)-oxid (E172), Eisenoxid(II,III)-oxid (E172), Eisenoxid(III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Verpackungsart

PVC-Blister mit Aluminium-Rückfolie.

#### Packungsgrößen:

10, 30, 60, 90 und 120 (2 × 60) Hartkapseln, retardiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mundipharma GmbH  
De-Saint-Exupéry-Straße 10  
60549 Frankfurt am Main  
Telefon: (0 69) 506029-000  
Telefax: (0 69) 506029-201

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Substitol 30 mg 31512.04.00  
Substitol 60 mg 31512.02.00  
Substitol 100 mg 31512.01.00  
Substitol 200 mg 31512.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
29. Februar 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. Januar 2005

**10. STAND DER INFORMATION**

03.2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: [medinfo@mundipharma.de](mailto:medinfo@mundipharma.de)
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

