

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Remosan® 100 mg Retardtabletten

Remosan® 200 mg Retardtabletten

Remosan® 300 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Remosan 100 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 100 mg Morphinhydrochlorid (Ph.Eur.) entsprechend 75,95 mg Morphin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat, 0,300 mg Gelborange S (E 110)

Remosan 200 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 200 mg Morphinhydrochlorid (Ph.Eur.) entsprechend 151,9 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 160 mg Lactose-Monohydrat

Remosan 300 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 300 mg Morphinhydrochlorid (Ph.Eur.) entsprechend 227,85 mg Morphin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 240 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Remosan 100 mg Retardtabletten

Gelb-orange Retardtabletten, rund und bikonvex, ohne Bruchkerbe.

Remosan 200 mg Retardtabletten

Hellrot-braune Retardtabletten, rund und bikonvex, ohne Bruchkerbe.

Remosan 300 mg Retardtabletten

Hellrote, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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 Remosan erhalten. Wenn weiterhin Entzugssymptome auftreten, kann einmalig eine zusätzliche Dosis von bis zu 200 mg Remosan nach mindestens 6 Stunden gegeben werden.

Umstellung von Methadon auf Remosan

Patienten, die bereits mit methadonhaltigen Präparaten vorbehandelt sind, können auf Remosan 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.

Umstellung von Buprenorphin auf Remosan

Für die Umstellung von buprenorphinhaltigen Präparaten auf Remosan liegen keine klinischen Studiendaten vor. Die individuelle Dosis ist daher unter engmaschiger Kontrolle klinisch zu ermitteln.

Umstellung von oder auf andere Morphin-Präparate mit verzögerter Freisetzung

Die Bioäquivalenz unterschiedlicher Morphin-Präparate mit verzögerter Freisetzung ist nicht in jedem Fall gewährleistet. Bei bereits eingestellten Patienten darf die Umstellung bzw. der Austausch mit anderen retardierten Morphinpräparaten oder starken Opioiden nicht ohne erneute Dosistitration und klinische Untersuchung vorgenommen werden.

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 Remosan, wobei erhebliche Abweichungen nach oben oder unten möglich sind.

Die Morphindosis der Substitutionsbehandlung muss vor und während einer Operation, bei der eine Allgemeinanästhesie mit oder ohne parenterale Opioide 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 Remosan 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 Remosan zur Substitutionsbehandlung bei opioidabhängigen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird Remosan für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

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

Remosan ist mit ausreichend Flüssigkeit - unabhängig von den Mahlzeiten - einzunehmen.

Remosan-Retardtabletten sollten im Ganzen unzerkaut eingenommen 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 nicht-bestimmungsgemäßen 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 Remosan 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 Remosan 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 Remosan nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen 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 Entzugsbeschwerden (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

Remosan 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 und/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,
- Schlafapnoe,
- 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 (Arzneimittelsucht), 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,
- Hypotonie 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 Remosan-Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerkauter oder zerriebener Retardtabletten führt zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Morphin (siehe Abschnitt 4.9).

Remosan ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Remosan kann wegen der Bestandteile 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 soll eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

In Verbindung mit Morphinbehandlung wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, berichtet. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Die Patienten sollen über die Anzeichen und Symptome von AGEP informiert und darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls bei ihnen solche Symptome auftreten. Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Hautreaktionen hinweisen, soll Morphin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Morphin kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck zunimmt und das Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt.

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist eine gleichzeitige Anwendung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen.

Wenn die Entscheidung getroffen wird, Morphin gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

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

Bei längerfristiger Anwendung von Remosan kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von Remosan 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 Anpassung 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 Remosan können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Remosan 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 Remosan 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 Remosan und während der Behandlung sollen die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung ist der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufzuklären. Den Patienten soll geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z.B. zu frühe Nachfrage nach Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung soll die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Remosan können vermehrt Nebenwirkungen von Remosan 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 Remosan 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 (gegebenenfalls 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.

Doping-Hinweis

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

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

Remosan 100 mg Retardtabletten

Der sonstige Bestandteil Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedative Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte 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, 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 Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Remosan verstärken. Die gleichzeitige Einnahme ist zu vermeiden.

Arzneimittel mit anticholinergem 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).

Eine laufende Überwachung ist in Hinblick auf den illegalen Gebrauch von Benzodiazepinen erforderlich.

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

Die Substitutionsbehandlung von Schwangeren ist generell Spezialanordnungen vorbehalten. Die besonderen Bestimmungen der Suchtgiftverordnung für retardiertes Morphin sind zu beachten.

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). Bisher gibt es keine Hinweise auf Missbildungen oder fetotoxische Wirkungen von Morphin beim Menschen. Morphin darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt.

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

Während der Schwangerschaft ist auf konstante Plasmaspiegel zu achten. Überdosierungen und Entzugssymptome müssen wegen dem Risiko vorzeitiger Wehen, eines erhöhten Frühgeburtsrisikos sowie intrauterinem Fruchttod vermieden werden.

Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

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

Stillzeit

Morphin wird mit der Muttermilch ausgeschieden, daher ist erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung zu stillen.

Bei der Entscheidung, das Stillen zu empfehlen, sollte der Rat eines klinischen Spezialisten berücksichtigt werden, und es sollte berücksichtigt werden, ob die Frau eine stabile Erhaltungsdosis Morphin erhält und ob sie weiterhin illegale Substanzen konsumiert. Wenn das Stillen in Betracht gezogen wird, sollte die Morphindosis so niedrig wie möglich sein. Verschreibende Ärzte sollten stillende Frauen darauf hinweisen, ihr Kind hinsichtlich Sedierung und Schwierigkeiten beim Atmen zu beobachten und im Fall eines Auftretens sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Obwohl die in der Muttermilch ausgeschiedene Morphinmenge nicht ausreicht, um die Entzugssymptome bei gestillten Säuglingen vollständig zu unterdrücken, kann sie den Schweregrad des neonatalen Abstinenzsyndroms abmildern. Wenn es notwendig ist, das Stillen abubrechen, sollte dies schrittweise geschehen, da ein abruptes Abstillen die Entzugssymptome beim Säugling verstärken könnte.

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: $\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeit

Nicht bekannt: anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion

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 Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen

Sehr selten: Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktion

Nicht bekannt: Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkopen, Parästhesien, , Hyperalgesie oder Allodynie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Nystagmus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie, Tachykardie

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: verminderter Husten, 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

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 der Leberenzyme

Nicht bekannt: Spasmus des Sphincter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hyperhidrose, 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 der Harnwege

Häufig: Harnretention

Selten: Nierenkoliken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Amenorrhoe, Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Unwohlsein, Asthenie, Ermüdung

Sehr selten: Schüttelfrost, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Körperliche Abhängigkeit mit Entzugserscheinungen (Arzneimittelentzugssyndrom, Abstinenzsyndrom) Toleranzentwicklung, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugserscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die wiederholte Einnahme von Remosan 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 Retardtabletten 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 stechnadelkopfgroß. 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.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Morphin beobachtet.

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.

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 Opiat-Antagonisten beträgt bei Kindern pro Einzeldosis 0,01 mg/kg Körpergewicht.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opioidabhängigkeit
ATC-Code: N07BC

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, tranquilisierend, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteffekt) 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 tierexperimentelle Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioiden 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 Morphin werden maximale Plasmaspiegel im Median nach 2,8 (0,5 – 5,0) Stunden nüchtern und nach 3,8 (1,5 – 7,0) 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 Morphin nehmen mit einer (virtuellen) Halbwertszeit von ca. 16 ± 5 Stunden ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität und kanzerogenes Potential

In experimentellen Untersuchungen erwies sich Morphin sowohl in Keimzellen als auch in Körperzellen von Nagern als chromosomenschädigend. Diesen Effekten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein nagerspezifischer Mechanismus zugrunde der als nicht relevant für den Menschen angesehen wird

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

In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass Morphin das Tumorwachstum verstärken kann.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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

Remosan 100 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Polyacrylat-Dispersion 30%

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)

Hypromellose 2910, 4000 mPa.s

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Macrogol 6000

Titandioxid (E 171)

Hypromellose 2910, 5 mPa.s

Chinolingelb-Aluminiumsalz (E 104/110)

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

Remosan 200 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Polyacrylat-Dispersion 30%

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)

Hypromellose 2910, 4000 mPa.s

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Macrogol 6000

Titandioxid (E 171)

Hypromellose 2910, 4000 mPa.s

Eisen(III)-oxid

Remosan 300 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Polyacrylat Dispersion 30%

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)

Hypromellose 2910, 4000 mPa.s

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Macrogol 6000

Titandioxid (E 171)

Hypromellose 2910, 5 mPa.s

Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Remosan 100 und 300 mg Retardtabletten: Nicht über 30°C lagern.

Remosan 200 mg Retardtabletten: Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remosan 100 mg Retardtabletten:

10 und 30 Retardtabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Remosan 200/300 mg Retardtabletten:

10, 30, 60, 90 und 120 Retardtabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 LANNACH
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Remosan 100 mg Retardtabletten: 7018848.00.00

Remosan 200 mg Retardtabletten: 7018849.00.00

Remosan 300 mg Retardtabletten: 7018850.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.10.2025

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel