

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Morphinsulfat

1 Hartkapsel, retardiert enthält:  
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 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 (Erhaltungstherapie) 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 buprenorphinhaltigen-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.

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 Doseinstellung vorsichtiger erfolgt und/oder längere Dosisintervalle zu wählen sind.

#### 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 nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauchs siehe 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 therapeuti-

schen Gesamtkonzeptes nach dem Verlauf der Substitutionsbehandlung und dem individuellen Empfinden des Patienten.

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 4.4). Dosisreduktionen sollten 10 % der aktuellen Tagesdosis nicht überschreiten und erst erfolgen, wenn eventuelle Beschwerden vom vorhergehenden Reduktionsschritt abgeklungen sind.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Ileus
- Akutes Abdomen

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Um die verlängerte Wirkstofffreisetzung der 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.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Die chronische Anwendung von Substitol kann zu Toleranz sowie physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Substitol nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Morphin besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotential und kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Substitol entwickeln. Daher ist Substitol bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

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 (gegebenenfalls Betreuung über Spezial Einrichtung).

Bei einer Hyperalgesie, die trotz der analgetischen Wirkung von Substitol auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

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

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Gabapentin, Antihistaminika/Antiemetika und anderen Opiode kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Komas.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Fertilität

In Tierstudien hatte Morphin nachteilige Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

##### Schwangerschaft

Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden. Über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen wurde berichtet. Morphin passiert die Plazentaschranke. Untersuchungen an Tieren zeigten ein Schädigungspotential für die Nachkommen während der gesamten Dauer der Trächtigkeit (siehe Abschnitt 5.3). Morphin darf daher in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für das Kind klar überwiegt. Wegen der mutagenen Eigenschaften von Morphin sollte es Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn eine wirksame Verhütung sichergestellt ist.

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft längere Zeit Morphin erhalten haben, wurden Entzugerscheinungen beschrieben. Neugeborene

sollten daher auf Anzeichen eines Entzugssyndroms überwacht werden.

Neugeborene, deren Mütter in den letzten 3–4 Wochen vor der Geburt Morphin erhalten haben, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden und sollten gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden.

##### Stillzeit

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

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

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig Überempfindlichkeitsreaktionen  
Nicht bekannt Anaphylaktische Reaktionen

##### Endokrine Erkrankungen

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

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

##### Psychische 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	Abhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4), verminderte Libido

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

#### 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

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg
Nicht bekannt	Hitzegefühl

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten	Gallenkoliken
Sehr selten	Erhöhung leberspezifischer Enzyme

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Schwitzen, Urticaria, Pruritus
Sehr selten	Andere Hautausschläge (z. B. Exantheme)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Gelegentlich	Unwohlsein
Selten	Körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom
Sehr selten	Asthenie, Schüttelfrost, periphere Ödeme
Nicht bekannt	Müdigkeit, Toleranzentwicklung

#### 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](http://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 Opioidvergiftung äußert sich durch die Trias: Miosis, Atemdepression und Koma. Die Pupillen sind zunächst stecknadelkopfgroß. Bei starker Hypoxie dilatieren sie jedoch. Die Atmung ist stark reduziert (bis auf 2–4 Atemzüge pro Minute). Der Patient wird zyanotisch.

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 Opioidantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon i. v.) angezeigt. Bei anhaltender Ateminsuffizienz muss die Einzeldosis 1–3 mal in dreiminütigen Abständen wiederholt werden, bis die Atemfrequenz normalisiert ist und der Patient auf Schmerzreize reagiert.

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode

ATC-Code: N02AA01

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, tranqulisiert, atemdepressiv, miotisch, antidiuretisch, emetisch und antiemetisch (Späteeffekt) und geringgradig Blutdruck und Herzfrequenz senkend.

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

#### Periphere Wirkungen

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

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



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 ± 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 tumor erzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

### Reproduktionstoxikologie

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

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Substitol 100 mg  
hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171), Eisenoxid (II, III)-oxid (E 172), Eisenoxid (III)-oxid (E 172)

Substitol 200 mg  
hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Titandioxid (E 171), Eisenoxid (II)-oxid (E 172), Eisenoxid (II, III)-oxid (E 172), Eisenoxid (III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart  
PVC-Bliester mit Aluminium-Rückfolie.

Packungsgrößen:  
Substitol 100 mg – 50 und 100 Hartkapseln, retardiert.  
Substitol 200 mg – 20, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert.  
Klinikpackung – 10 × 10 Hartkapseln, retardiert.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Mundipharma GmbH  
Mundipharmastraße 2  
65549 Limburg

Telefon: (0 64 31) 701-0  
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

## 8. Zulassungsnummern

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  
29/02/1996

Datum der Verlängerung der Zulassung  
18/01/2005

## 10. Stand der Information

April 2015

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

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>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt