

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dolcontin 5 mg depottabletter
Dolcontin 10 mg depottabletter
Dolcontin 30 mg depottabletter
Dolcontin 60 mg depottabletter
Dolcontin 100 mg depottabletter
Dolcontin 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: Morfinsulfatpentahydrat 5 mg, resp. 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg og 200 mg, som tilsvarer morfin 3,75 mg, resp. 7,5 mg, 22,5 mg, 45 mg, 75 mg og 150 mg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Laktose, vannfri

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter

Utseende på tablettene:

5 mg:	Olivengrønn, merket med «DM» på en side
10 mg:	Hvit, merket med «DO» på en side
30 mg:	Gul, merket med «DL» på en side
60 mg:	Rosa, merket med «DZ» på en side
100 mg:	Brun, Merket med «DU» på en side
200 mg:	Blågrønn, merket med «200 mg» på en side

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sterke smerter, f.eks. cancersmerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Individuell dosering som avpasses slik at smertegjennombrudd unngås. Doseringen avhenger av graden av smerte, pasientens alder og tidligere bruk av smertestillende midler. En reduksjon i doseringen anbefales hos eldre pasienter, ved hypotyreose samt ved alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Behandlingen innledes med en korttidsvirkende legemiddelform (tabletter eller mikstur) til smertelindring er oppnådd. Deretter stiller man pasienten over på samme døgndose (mg) av depottabletter.

Anbefalt doseringsintervall er hver 12. time.

Voksne: Pasienter med sterke smerter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av mindre potente opioider

bør starte med en dosering på 30 mg hver 12. time, eller med den dosen som er påkrevet for å hindre smertegjennombrudd.

Ved skifte fra parenteral morfinbehandling er det nødvendig å øke døgndosen for å kompensere for redusert biotilgjengelighet ved peroral administrering av morfin. Vanligvis må dosen økes med ca 100 %, men individuell dosejustering er nødvendig.

Dosereduksjon bør foretas ved gradvis nedtrapping.

Administrasjonsmåte

Depottablettene skal svelges hele, og skal ikke deles, knuses eller tygges.

Seponering

Abstinenssyndrom kan utløses hvis opioidbehandlingen seponeres brått. Derfor bør dosen reduseres gradvis før seponering.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlige respirasjonsvansker.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Paralytisk ileus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Morfin må brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- tidligere rusmisbruk
- økt intrakranielt trykk
- hypotensjon med hypovolemi
- galleveisforstyrrelser
- pankreatitt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- alvorlig cor pulmonale
- alvorlig astma
- respirasjonsdepresjon
- hodeskader
- forsinket ventrikkeltømming

Den største risikoen ved for høy morfingdose er respirasjonsdepresjon.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av Dolcontin depottabletter og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Dolcontin depottabletter blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Avhengighet og abstinenssyndrom

Bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med utvikling av fysisk og/eller fysiologisk avhengighet eller toleranse. Risikoen øker med tiden legemiddelet brukes, og med høyere doser. Symptomer kan reduseres med dosejusteringer eller bytte av administrasjonsform, og gradvis seponering av morfin. Se pkt. 4.8 for individuelle symptomer.

Morfin har et misbrukspotensiale som tilsvarer det for andre sterke opioidagonister og bør brukes med varsomhet hos pasienter som tidligere har misbrukt alkohol eller narkotika. Morfin kan misbrukes av pasienter med latent eller manifest avhengighet. Det er en risiko for utvikling av psykologisk avhengighet av opioidanalgetika, inklusiv morfin. Samtidig bruk av alkohol og Dolcontin bør unngås, da det kan gi økte bivirkninger av Dolcontin. Misbruk av orale legemiddelformer til parenteral administrering kan føre til alvorlige bivirkninger, som kan være livstruende.

Akutt «chest syndrom» (ACS) hos pasienter med sigdcellesykdom (SCD)

På grunn av en mulig forbindelse mellom ACS og morfinbruk hos SCD-pasienter behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, er en tett overvåking av mulige ACS-symptomer nødvendig.

Morfin kan senke anfallsterskelen hos pasienter med epilepsi.

Hyperalgesi som ikke responderer på en ytterligere doseøkning av morfin kan forekomme, spesielt ved høye doser. En dosereduksjon av morfin eller endring til et annet opioid kan være nødvendig.

Binyreinsuffisiens

Opioidsmertestillende kan forårsake reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåking og glukokortikoiderstatningsterapi. Symptomer på binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kvalme, oppkast, tap av appetitt, fatigue, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

Reduserte nivåer av kjønnshormoner og økt prolaktin

Langvarig bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med reduserte kjønnshormonnivåer og økt prolaktin. Symptomer inkluderer nedsatt libido, impotens eller amenoré.

Plasmakonsentrasjoner av morfin kan reduseres av rifampicin. Den smertestillende effekten av morfin bør overvåkes og morfindoser justeres under og etter behandling med rifampicin.

Depottablettene må svelges hele, og skal ikke deles, knuses eller tygges, da dette vil føre til en for rask frisetting og absorpsjon av potensielt livstruende doser av morfin (se pkt. 4.9).

Morfin er ikke anbefalt for pre-operativt bruk eller til bruk i løpet av de første 24 timer post-operativt.

Morfin bør ikke brukes samtidig med eller innen to uker etter seponering av monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere).

Ved paralytisk ileus, eller mistanke om dette, skal Dolcontin umiddelbart seponeres (se pkt. 4.3).

Ved kordotomi eller annen smertelindrende kirurgisk behandling bør morfin ikke gis de siste 24 timer før operasjon. Hvis videre behandling med Dolcontin depottabletter er indisert bør dosen justeres etter det nye postoperative behovet.

Pasienter som er titrert til en effektiv dose bør ikke bytte mellom Dolcontin depotgranulat til mikstur og Dolcontin depottabletter, eller til andre morfinformuleringer eller andre kraftige smertestillende legemidler uten at det foretas retitrering og klinisk vurdering.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Total lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Obstipasjon og kvalme bør forebygges gjennom tilførsel av henholdsvis laksantia og antiemetika.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt.

Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

CNS-hemmende legemidler inkluderer, men begrenser seg ikke til: andre opioider, angstdempende, hypnotika og andre sedativer (inkludert benzodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, generell anestetika, fenotiaziner, gabapentin og alkohol.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Det har blitt rapportert at MAO-hemmere interagerer med analgetika, ved å gi CNS-stimulering eller -depresjon med hypertensive eller hypotensive kriser. MAO-hemmere forsterker effekten av opiat, og det bør gå minst 14 dager mellom medisiner med de ulike produktene.

Alkohol

Alkohol kan øke de farmakodynamiske effektene av Dolcontin, samtidig bruk bør unngås.

Rifampicin

Rifampicin inducerer metabolismen av oralt administrert morfin, og ved samtidig bruk kan en doseøkning av morfin være nødvendig for å oppnå analgetisk effekt.

Klomipramin og amitriptylin

Klomipramin og amitriptylin forsterker den analgetiske effekten av morfin, trolig på grunn av økt biotilgjengelighet. Dosejustering kan være nødvendig.

Cimetidin

Cimetidin hemmer morfinmetabolismen. Interaksjonens kliniske betydning er ikke klarlagt.

Nalokson

Morfinintoksikasjon med respirasjonsdepresjon kan oppheves med nalokson. Nalokson kan fremkalle kraftige abstinensreaksjoner og må brukes med forsiktighet hos analgetikaavhengige personer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier har vist at morfin kan redusere fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Morfin skal ikke brukes ved graviditet. Langvarig bruk av morfin under svangerskapet kan gi fysisk avhengighet og abstinenssymptomer som kramper, irritabilitet, brekninger og økt dødelighet hos den nyfødte. Denne tilstanden hos nyfødte kalles for neonatalt abstinenssyndrom. Nyfødte, hvis mødre fikk opioidsmertestillende under graviditeten, bør overvåkes for tegn på neonatalt abstinenssyndrom. Behandling kan inkludere et opioid og tilleggsbehandling.

Morfin skal ikke brukes i andre fødselsfase eller ved for tidlig nedkomst fordi det kan gi neonatal respirasjonsdepresjon.

Amming

Morfin går over i morsmelk. Beregnet dose som overføres til barnet ved amming er maksimalt 6 % av morens vektjusterte dose. Hos nyfødte er halveringstiden vesentlig forlenget sammenliknet med hos

voksne. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dolcontin kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Morfin kan endre pasientens reaksjonsevne i varierende grad, avhengig av dosering og individuell følsomhet. Vær spesielt oppmerksom på dette da bilkjøring og bruk av maskiner krever full oppmerksomhet.

4.8 Bivirkninger

De rapporterte bivirkningene er listet opp i tabellen under i henhold til MedDRA system organklasse og etter hyppighet. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Avhengighet og toleranse er sjelden et problem ved behandling av sterke smerter. De vanligste bivirkningene er obstipasjon og kvalme samt døsighet. Obstipasjon forekommer hos alle pasienter, kvalme hos ca. 30 % av de oppegående pasientene.

<i>Organklasser</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Bivirkning</i>
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
	Ikke kjent	Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Forvirring
	Mindre vanlige	Hallusinasjon, agitasjon, eufori, søvnløshet, humørforandringer
	Ikke kjent	Legemiddelavhengighet, dysfori, redusert libido, endret tankemønster
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet, hodepine, døsighet, hyperhidrose
	Mindre vanlige	Ufrivillige muskelsammentrekninger, kramper, parestesier, hypertoni, synkope
	Ikke kjent	Allodyn, hyperalgesi (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
	Ikke kjent	Miose
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Karsykdommer	Mindre vanlige	Ansiktsrødme, hypotensjon
	Sjeldne	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Bronkospasme, lungeødem, respirasjonsdepresjon
	Ikke kjent	Nedsatt hosterefleks
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, forstoppelse
	Vanlige	Brekninger, munntørhet
	Mindre vanlige	Abdominal smerte, dyspepsi, endret smakssans, ileus

Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økte leverenzymmer
	Ikke kjent	Galleveissmerter
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Kløe, utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Urinretensjon, forstyrrelser i urinsystemet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Amenoré, erektil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni, utmattelse (fatigue), utilpasshet
	Mindre vanlige	Perifert ødem
	Ikke kjent	Toleranseutvikling, seponerings-/abstinenssyndrom*, neonatal abstinenssyndrom
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økte verdier av antidiuretisk hormon i blod

*Kan gi dysfori og angst

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelavhengighet og abstinenssyndrom

Bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med utvikling av fysisk og/eller fysiologisk avhengighet eller toleranse. Abstinenssyndrom kan fremskyndes hvis opioidbehandlingen avsluttes plutselig eller opioidantagonister administreres, eller kan noen ganger oppleves mellom doser. Se pkt 4.4 for behandling.

Fysiologiske abstinenssymptomer inkluderer: Kroppsverk, skjelving, rastløse bein-syndrom, diaré, magekolikk, kvalme, influensalignende symptomer, takykardi og pupillutvidelse.

Psykologiske symptomer inkluderer dysfori, angst og irritabilitet. Ved legemiddelavhengighet er «sug etter legemiddel» ofte involvert.

Obstipasjon og kvalme bør forebygges gjennom tilførsel av henholdsvis laksantia og antiemetika. Døsighet avtar som regel etter noen dagers behandling. Spasmer i galle- og urinveier kan opptre hos disponerte personer. Den respirasjonsdepressive effekten er doseavhengig og utgjør sjelden noe klinisk problem.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering med morfin manifesteres ved respirasjonssvikt som kan medføre dødsfall, lungeaspirasjon, døsighet som kan utvikle seg til sløvhet eller koma, aspirasjonspneumoni, knappenålpupiller, rabdomyolyse som kan utvikle seg til nyresvikt, muskelslapphet, bradykardi, hypotensjon og død.

Knusing av depottablettene før inntak vil gi umiddelbar frisetting av morfin og kan føre til en livstruende overdose.

Frie luftveier må opprettholdes. Andre støttende tiltak bør iverksettes etter behov. Rene opioidantagonister er spesifikke antidoter mot effekten av opioidoverdose. Nalokson gis intravenøst med 0,4 mg til voksne (barn vanligvis 0,01 mg/kg). Doseringen kan gjentas hvert 3.- 4. minutt inntil normal respirasjon er gjenopprettet. Deretter gis 1-2 ganger initialdosen intramuskulært (dvs. 0,4-0,8 mg til voksne). Hvis respirasjonen er under kontroll kan man først gi nalokson intramuskulært, og senere intravenøst for å vekke pasienten. Etter intravenøs injeksjon inntreffer virkningen etter 30-60 sekunder og varer vanligvis i 45-60 minutter. Dosen gjentas. Etter intramuskulær injeksjon inntreffer virkningen vanligvis etter 10 minutter og varer i 2-3 timer. Pasienten bør observeres i 24 timer grunnet risiko for gjentatte respirasjonsvansker.

Dersom det ikke sees effekt etter 2-3 doser nalokson, tyder det på at forgiftningen skyldes ikke-narkotiske stoffer. Nalokson kan fremkalle kraftige abstinensreaksjoner og må brukes med forsiktighet hos analgetikaavhengige individer.

Dødelig dose hos voksne som ikke har utviklet toleranse er 200-300 mg peroralt, for små barn ca. 20 mg peroralt. Toksisk dose for voksne er 60-100 mg peroralt, hos små barn 5-10 mg peroralt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opiumsalkaloider. Morfin er et opioidanalgetikum med sentral smertestillende effekt. ATC-kode: N02A A01.

Virkningsmekanisme

Den analgetiske effekten skyldes dels en forandret smerteopplevelse og dels en høyning av smerteterskelen. Morfin utøver trolig sin analgetiske effekt på ulike nivå i CNS.

Farmakodynamiske effekter

Til morfinets sentralnervøse effekt hører også respirasjonsdepresjon, psykiske symptomer, kvalme, brekninger, miose samt frisetting av antidiuretisk hormon.

Den respirasjonsdepressive effekten av morfin skyldes en hemming av karbondioksidets stimulerende virkning på respirasjonssentret i den forlengede marg. Denne effekten kan føre til respirasjonssvikt hos pasienter med nedsatt lungekapasitet som følge av lungesykdom eller ved påvirkning av andre legemidler.

Etter encefalitt kan morfinets effekter forsterkes. Intoksikasjon med morfin krever behandling av respirasjonshemmingen og tilførsel av antidot.

Blant psykiske symptomer forekommer eufori, men også nedstemthet, samt søvn-, konsentrasjons- og hukommelsesforstyrrelser.

Ved stimulering av dopaminreseptorer i "triggersonen" i den forlengede marg kan kvalme og brekninger forekomme. Den økte frisettingen av antidiuretisk hormon bidrar til minsket urinvolym ved morfinbehandling. Morfin øker tonus i glatt muskulaturen i magetarmkanalen. Dette fører til obstipasjon ved at passasjen av føde gjennom magetarmkanalen forlenges. Videre øker trykket i galle- og urinveiene, noe som forklarer hvorfor morfin er mindre egnet til bruk hos pasienter med galleveis- og urinveisspasmer.

For påvirkning av det endokrine systemet, se pkt. 4.4.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Virkestoffet utløses gradvis ved passasje gjennom mave-tarmkanalen. Maksimal analgetisk effekt inntreffer etter 2 - 6 timer og effekten varer i 8-12 timer. Morfin absorberes nesten fullstendig, men gjennomgår en signifikant og variabel first pass effekt. Biotilgjengeligheten er ca. 30 %, men varierer vanligvis mellom 10 % og 50 %. Biotilgjengeligheten kan øke ved levercancer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 3 liter/kg med en plasmaprotein-binding på ca. 35 %.

Biotransformasjon

Morfin metaboliseres hovedsakelig via konjugering med glukuronsyre til morfin-3-glukuronid (inaktivt) og morfin-6-glukuronid (aktivt). Morfin og dets metabolitter gjennomgår enterohepatisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Halveringstid: 2-3 timer. Utskilles via nyrene. Uforandret morfin i urinen utgjør < 0,1 %. Clearance er ca. 24 ml/min/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos hannrotter har det blitt rapportert om nedsatt fertilitet og kromosomskade i spermier. Ingen andre prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksyetylcellulose, cetostearylalkohol, magnesiumstearat, talkum og makrogol 400.

5 mg, 10 mg, 30 mg og 60 mg: Laktose, vannfri.

10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg: hypromellose.

Fargestoff:

5 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg: Jernoksid (E 172).

200 mg: Brilliantblått (E 133), kinolingult (E 104).

Alle styrker: Titandioksid (E 171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVDC/PVC blister med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 5 mg: 100 stk.

10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg: 25 stk., 49 stk. 100 stk

200 mg: 90 stk.

Polyetylen plastboks.

Pakningsstørrelse: 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 7940

10 mg: 7070

30 mg: 7071

60 mg: 7561

100 mg: 7072

200 mg: 7912

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

5 mg: 12. januar 1994

10 mg, 30 mg, 100 mg: 20. desember 1985

60 mg: 08. oktober 1990

200 mg: 09. oktober 1993

Dato for siste fornyelse:

5 mg og 200 mg: 09. oktober 2008

10 mg, 30 mg, 60 mg og 100 mg: 02. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2018