

## 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

|                                |                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Utseende på tablettene:</i> | 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**

Morfinpreparater er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)
- alvorlig astma
- alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni
- paralytisk ileus.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Morfin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- alvorlig nedsatt respirasjonsfunksjon
- respirasjonsdepresjon (se under)
- alvorlig cor pulmonale
- søvnapné
- samtidig bruk av CNS-depressiva (se under og pkt. 4.5)
- monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, se under og pkt. 4.5)
- toleranse, fysisk avhengighet og abstinens (se under)
- psykologisk avhengighet, misbruksprofil og tidligere rus- og/eller alkoholmisbruk (se under)
- hodeskade, intrakranielle lesjoner eller økt intrakranielt trykk, redusert bevissthetsnivå av ukjent opprinnelse
- hypotensjon med hypovolemi
- galleveisforstyrrelser
- pankreatitt
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon

#### Respirasjonsdepresjon

Primærrisikoen ved for høy morfindose er respirasjonsdepresjon.

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Enkelte pasienter kan ha økt, doseavhengig risiko for CSA ved opioidbruk. Opioider kan også forverre allerede eksisterende søvnapné (se pkt. 4.8). Det bør vurderes å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

#### Samtidig bruk av CNS-depressiva

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).

#### MAO-hemmere

Morfin skal administreres med forsiktighet hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller som har tatt MAO-hemmere de siste to ukene.

#### Toleranse, fysisk avhengighet og abstinens

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.

#### Psykologisk avhengighet, misbruksprofil og tidligere rus- og/eller alkoholmisbruk

Det er en risiko for utvikling av psykologisk avhengighet av opioidanalgetika, inkludert morfin. Morfin har et misbrukspotensiale som tilsvarer det for andre sterke opioidagonister og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere rusmisbruk (inkludert alkoholmisbruk) eller mentale forstyrrelser. Morfin kan misbrukes av pasienter med latent eller manifest avhengighet. Samtidig bruk av alkohol og Dolcontin bør unngås, da det kan gi økte bivirkninger av Dolcontin. Parenteral bruk av legemiddelformer som ikke er godkjent for parenteral administrasjon, kan forventes å 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 overvåkning 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 overvåkning 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.

#### Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

Det har vært observert redusert effekt av behandling med P2Y12-hemmer i løpet av den første dagen med samtidig behandling med P2Y12-hemmer og morfin (se pkt. 4.5).

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.

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.

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

### **Informasjon om hjelpestoff**

Dolcontin 5 mg, 10 mg, 30 mg og 60 mg inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **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, sedativer og hypnotika (inkludert benzodiazepiner), antiepileptika (inkludert gabapentinoider som f.eks. pregabalin), generell anestetika (inkludert barbiturater), antipsykotika (inkludert fenotiaziner), antidepressiva, sentralt virkende antiemetika 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 opiater, og samtidig administrering med MAO-hemmere eller innen to uker etter seponering av disse er ikke hensiktsmessig.

Alkohol

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

Rifampicin

Rifampicin induserer 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.

#### Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

En forsinket og redusert eksponering for blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer har vært observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert effekt av P2Y12-hemmer hos pasienter som samtidig får morfin og en P2Y12-hemmer (se pkt. 4.4). Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, der morfin ikke kan unngås og rask P2Y12-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y12-hemmer vurderes.

### **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.

| <b>Organklasser</b>                                              | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkning</b>                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                             | Mindre vanlige  | Hypersensitivitet                                                                  |
|                                                                  | Ikke kjent      | Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner                                 |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>              | Vanlige         | Redusert appetitt                                                                  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                     | Vanlige         | Forvirring                                                                         |
|                                                                  | Mindre vanlige  | Hallusinasjon, agitasjon, eufori, søvnløshet, humørforandringer                    |
|                                                                  | Ikke kjent      | Legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4), dysfori, redusert libido, endret tankemønster |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    | Vanlige         | Svimmelhet, hodepine, døsighet, hyperhidrose                                       |
|                                                                  | Mindre vanlige  | Ufrivillige muskelsammentrekninger, kramper, parestesier, hypertoni, synkope       |
|                                                                  | Ikke kjent      | Allodyn (se pkt. 4.4), hyperalgesi (se pkt. 4.4), søvnapné syndrom                 |
| <b>Øyesykdommer</b>                                              | Mindre vanlige  | Synssvekkelse                                                                      |
|                                                                  | Ikke kjent      | Miose                                                                              |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                               | Mindre vanlige  | Vertigo                                                                            |
| <b>Karsykdommer</b>                                              | Mindre vanlige  | Ansiktsrødme, hypotensjon                                                          |
|                                                                  | Sjeldne         | Ortostatisk hypotensjon                                                            |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    | Mindre vanlige  | Bronkospasme, lungeødem, respirasjonsdepresjon                                     |
|                                                                  | Ikke kjent      | Nedsatt hosterefleks                                                               |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | Svært vanlige   | Kvalme, forstoppelse                                                               |
|                                                                  | Vanlige         | Brekninger, munntørhet                                                             |
|                                                                  | Mindre vanlige  | Abdominal smerte, dyspepsi, endret smakssans, ileus                                |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           | Mindre vanlige  | Økte leverenzymmer                                                                 |
|                                                                  | Ikke kjent      | Galleveissmerter                                                                   |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                | Vanlige         | Kløe, utslett                                                                      |
|                                                                  | Mindre vanlige  | Urtikaria                                                                          |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             | Mindre vanlige  | Urinretensjon, forstyrrelser i urinsystemet                                        |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                | Ikke kjent      | Amenoré, erektil dysfunksjon                                                       |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Vanlige         | Asteni, utmattelse (fatigue), utilpasshet                                          |
|                                                                  | Mindre vanlige  | Perifert ødem                                                                      |

|                      |                |                                                                               |
|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Ikke kjent     | Toleranseutvikling, seponerings-/abstinenssyndrom*, neonatal abstinenssyndrom |
| <b>Undersøkelser</b> | 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 pupilleutvidelse. 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](http://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 urinvolum 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**

Mundipharma AS,  
Lysaker Torg 5,  
1366 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**

31.03.2021