

1. LEGEMIDLETS NAVN

Malfin 10 mg depottabletter
Malfin 30 mg depottabletter
Malfin 60 mg depottabletter
Malfin 100 mg depottabletter
Malfin 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Malfin 10 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 10 mg morfinsulfat tilsvarende 7,5 mg morfin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver depottablett inneholder 107,74 mg laktosemonohydrat.

Malfin 30 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 30 mg morfinsulfat tilsvarende 22,5 mg morfin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver depottablett inneholder 87,74 mg laktosemonohydrat og 0,001 mg nykockin (E124).

Malfin 60 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 60 mg morfinsulfat tilsvarende 45 mg morfin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver depottablett inneholder 57,74 mg laktosemonohydrat, 0,02 mg nykockin (E124) og 0,001 mg paraoransje (E110).

Malfin 100 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 100 mg morfinsulfat tilsvarende 75 mg morfin.

Malfin 200 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder 200 mg morfinsulfat tilsvarende 150 mg morfin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Malfin 10 mg depottabletter

Grå-rosa depottabletter med inskripsjonen "10"

Malfin 30 mg depottabletter

Grå-blå depottabletter med inskripsjonen "30"

Malfin 60 mg depottabletter

Rosa depottabletter med inskripsjonen "60"

Malfin 100 mg depottabletter

Offwhite depottabletter med inskripsjonen "100"

Malfin 200 mg depottabletter

Hvite til offwhite depottabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av sterke smerter, spesielt kreftsmarter og postoperativ smerte.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen innledes med titrering med en raskt frisettende morfin-formulering til en morfindose som gir tilfredsstillende smertekontroll. Deretter overføres pasienten til samme døgndose med Malfin depottabletter. Gjennombruddssmerter bør behandles med en raskt frisettende morfin-formulering.

Malfin depottabletter skal tas hver 12. time. Dosen er avhengig av graden av smerte, pasientens alder og tidligere behov for analgetika.

Voksne og ungdommer fra 12 år etter innledende behandling med en raskt frisettende morfin-formulering: Pasienter med sterke smerter skal vanligvis begynne med 10-30 mg morfinsulfat hver 12. time. Pasienter med lav kroppsvekt trenger en lav startdose.

Pasienter med sterke smerter som er ukontrollerbare med svakere opioider (f.eks. dihydrokodein) skal vanligvis begynne med 30 mg morfinsulfat hver 12. time. Pasienter med lav kroppsvekt trenger lavere startdose. En startdose så lav som 10 mg to ganger daglig kan imidlertid være tilstrekkelig for eldre, som kan være følsomme for morfin, for pasienter med lav kroppsvekt som trenger en lav startdose, ved hypotyreose og for pasienter med vesentlig redusert nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Økt smertestyrke krever økt dose morfin. En gradvis økning på 30 %-50 % av døgndosen kan være passende. Den riktige dosen for den enkelte pasient er den dosen som er tilstrekkelig for å kontrollere smerten og som gir ingen eller tolererbare bivirkninger i hele 12-timersintervallet.

Pasienter som settes over fra parenteral morfin til Malfin depottabletter skal behandles med forsiktighet på grunn av individuelle forskjeller i sensitivitet, og det er viktig at døgndosen ikke overvurderes. Som et resultat av skiftet, kan det bli en reduksjon i den analgetiske effekten. Vanligvis må dosen økes med størrelsesorden 100 % av den parenterale morfindosen.

Det understrekes at pasienter som er innstilt på en effektiv dose av et bestemt opioid ikke skal skifte til andre morfinformuleringer med sakte, forlenget eller kontrollert frisetting eller andre narkotiske analgetika uten ny titrering av dosen og en klinisk vurdering. Uten dette er man ikke sikret en kontinuerlig analgetisk effekt.

Pediatrisk populasjon

6 år og eldre: En startdose i området 0,2-0,8 mg morfin/kg hver 12. time med dosetitrering som for voksne anbefales.

Dersom det ikke er mulig å gi den anbefalte dosen med denne formuleringen (depottabletter) skal en annen legemiddelform benyttes.

Spesielle populasjoner

En dosereduksjon kan være å anbefale hos eldre, ved hypotyreose og hos pasienter med vesentlig redusert nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Postoperative smerter

Malfin depottabletter anbefales ikke brukt de første postoperative 24 timene eller før tarmfunksjonen er normalisert. Deretter anbefales det at følgende doseringsskjema følges etter legens skjønn:

- 20 mg hver 12. time til pasienter under 70 kg
- 30 mg hver 12. time til pasienter over 70 kg

- En dosereduksjon kan være anbefalt hos eldre
- Anbefales ikke brukt til barn

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Malfin, skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med Malfin, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. Ved fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighet

Malfin skal ikke brukes lenger enn nødvendig.

Administrasjonsmåte

Depottablettene er til oral bruk. De skal svelges hele med væske. Malfin depottabletter skal ikke deles, tygges, knuses eller løses opp før bruk. Oppløsning eller deling av Malfin depottabletter vil ødelegge depotsystemet og føre til rask frigivelse av morfin, noe som kan gi store bivirkninger og en potensielt dødelig morfinoverdose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Respirasjonsdepresjon
- Luftveisobstruksjon forårsaket av slim
- Obstruktive luftveissykdommer
- Paralytisk ileus
- “Akutt abdomen”
- Forsinket ventrikkeltømming
- Akutt leversykdom
- Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere eller de første to ukene etter seponering av disse
- Barn under 6 år, ettersom svelging av tabletter krever oro-faryngeal kontroll.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

En dosereduksjon kan være å anbefale hos eldre, ved hypotyreose og hos pasienter med vesentlig redusert nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Morfin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon, alvorlig cor pulmonale, søvnapné, samtidig bruk av CNS-depressiva (se under og pkt. 4.5), hodeskade, intrakranielle lesjoner eller økt intrakranielt trykk, redusert bevissthetsnivå av ukjent opprinnelse, delirium tremens, hypotensjon assosiert med hypovolemi, galleveissykdommer og pankreatitt, forstoppelse, inflammatorisk tarmsykdom, forstørret prostata, binyrebarkinsuffisiens og hos opioid-avhengige pasienter.

Hvis paralytisk ileus oppstår eller mistenkes under bruk, skal behandling med Malfin depottabletter avbrytes umiddelbart (se pkt. 4.3).

Det er ikke mulig å sikre bioekvivalens mellom ulike depotformuleringer av morfin. Pasienter som er titrert til en effektiv dose med Malfin depottabletter bør derfor ikke bytte til andre morfinpreparater med langsom, forlenget eller modifisert frisetting eller andre kraftige narkotiske smertestillende legemidler, uten at det foretas retitrering og klinisk vurdering.

Morfin kan senke krampeterskelen hos pasienter med epilepsi.

Respirasjonsdepresjon

Primærrisikoen ved høy morfindose er respirasjonsdepresjon.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Opioider kan også forverre eksisterende søvnapné (se pkt. 4.8). Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

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

Samtidig bruk av Malfin 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 Malfin 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).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller fatal, er rapportert i forbindelse med morfinbehandling. De fleste av disse reaksjonene oppstod i løpet av de første 10 dagene av behandlingen. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til å oppsøke lege hvis de får slike symptomer.

Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike hudreaksjoner, bør morfin seponeres og alternativ behandling vurderes.

Sykdommer i lever og galleveier

Morfin kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker trykket i galleveiene og øker risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt.

Problematiske opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykologisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider slik som Malfin.

Gjentatt bruk av Malfin kan føre til problematisk opioidbruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller villet misbruk av Malfin kan føre til overdose og / eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt for pasienter med problematisk opioidbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med Malfin og under behandlingen, skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår, skal pasientene rådes til å kontakte legen.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienten har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

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).

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og Malfin depottabletter kan føre til økte bivirkninger av morfin. Samtidig bruk bør unngås, da det kan resultere i hurtig frigivelse og absorpsjon av en potensielt dødelig morfindose.

Parenteralt misbruk

Misbruk der legemidler som ikke er godkjent for parenteral bruk likevel gis parenteralt, kan føre til alvorlige bivirkninger, og disse kan være dødelige.

Rifampicin

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

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.

Hyperalgesi

Hyperalgesi som ikke responderer på en ytterligere doseøkning av morfin kan skje spesielt ved høye doser. En morfindosereduksjon eller bytte av opioid kan være nødvendig.

Kirurgiske prosedyrer

Malfin depottabletter er ikke anbefalt til bruk pre-operativt eller i løpet av de første 24 timer postoperativt.

Som for andre morfinpreparater skal pasienter som er i ferd med å gjennomgå kordotomi eller annen smertereduserende kirurgi ikke ta Malfin depottabletter de siste 24 timer før inngrepet. Dersom videre behandling med Malfin depottabletter er indisert, skal dosen justeres etter det nye postoperative behovet.

Som for alle morfinpreparater skal Malfin depottabletter benyttes med forsiktighet postoperativt og etter abdominal kirurgi, ettersom morfin reduserer tarmmotiliteten, og skal ikke brukes før legen har forsikret seg om at tarmfunksjonen er normalisert.

Akutt chest syndrome (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.

Hjelpestoffer

Malfin 10 mg, 30 mg og 60 mg

Laktose

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

Malfin 30 mg

Nykockin (E124).

Kan forårsake allergiske reaksjoner.

Malfin 60 mg

Nykockin (E124), paraoransje (E110)

Kan forårsake allergiske reaksjoner.

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, anxiolytika, sedativer og hypnotika (inkludert benzodiazepiner), antiepileptika (inkludert gabapentinoider, slik som gabapentin og pregabalin), generelle anestetika (inkludert barbiturater), antipsykotika (inkludert fenotiaziner), antidepressiva, sentralt virkende antiemetika og alkohol.

I en studie på friske frivillige (N=12) ble en depotkapsel med 60 mg morfin administrert 2 timer før en kapsel med 600 mg gabapentin. Gjennomsnittlig AUC for gabapentin økte med 44 % sammenlignet med når gabapentin ble administrert uten morfin. Pasienter bør derfor overvåkes nøye for tegn på CNS-depresjon, slik som somnolens, og gabapentin- eller morfindosen bør reduseres på en hensiktsmessig måte.

Legemidler som blokkerer effekten av acetylcholin

Legemidler som blokkerer effekten av acetylcholin, f.eks. antihistaminer, antiparkinsonmidler og antiemetika, kan interagere med morfin og potensierte antikolinerge bivirkninger,

Alkohol

Alkohol kan forsterke de farmakodynamiske effektene til Morfin depottabletter. Samtidig bruk bør unngås, da det kan resultere i hurtig frigivelse og absorpsjon av en potensielt dødelig morfindose.

Antacida

Samtidig administrasjon av antacida kan resultere i en raskere frigivelse av morfin enn forventet. Disse skal derfor ikke gis samtidig, men med minimum to timers mellomrom.

Cimetidin

Cimetidin hemmer metabolismen av morfin.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Det er kjent at MAO-hemmere interagerer med narkotiske analgetika og forårsaker CNS-stimulering eller depresjon med hyper- eller hypotensiv krise. Morfin skal ikke administreres samtidig med MAO-hemmere eller de første 14 dagene etter seponering av MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Rifampicin

Rifampicin øker metabolismen av oralt administrert morfin i stor grad, og høyere doser kan derfor være nødvendig.

Antidepressiva/Ko-analgetika

Klomipramin og amitriptylin forsterker morfins analgetiske effekter, noe som til dels kan være et resultat av økt biotilgjengelighet. Justering av dosen kan være nødvendig.

P2Y12-hemmere

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.

Ritonavir

Det foreligger ikke farmakokinetiske data for samtidig bruk av ritonavir og morfin, men ritonavir inducerer leverenzymene som glukoroniderer morfin, og dette kan kanskje føre til en lavere plasmakonsentrasjon av morfin.

Morfinagonister/-antagonister

Kombinerte morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbuphin, pentazocin) skal ikke gis til pasienter som har blitt behandlet med rene opioidagonist-analgetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke anbefalt å bruke morfin under graviditet. Dyrestudier indikerer skader på fosteret/den nyfødte ungen. Morfin anbefales ikke brukt under fødsel pga. fare for neonatal respirasjonsdepresjon. Morfin skal bare brukes under graviditet dersom potensielle fordeler oppveier mulige risiko for fostret. Nyfødte, hvis mødre fikk opioidsmertestillende under graviditeten, bør overvåkes for tegn på neonatal abstinenssyndrom. Behandling kan inkludere et opioid og tilleggsbehandling.

Amming

Ammende mødre anbefales ikke å bruke morfin fordi morfin utskilles i morsmelk. Abstinenssymptomer kan observeres hos nyfødte av mødre under kronisk behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Morfin har stor påvirkning på pasientens reaksjonsevne (bl.a. redusert oppmerksomhet og økt reaksjonstid) i varierende grad, avhengig av dosering og individuell følsomhet.

Pasienten skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom vedkommende er påvirket.

Dette kan særlig forventes i starten av behandlingen, når dosen økes og ved samtidig inntak av alkohol eller andre beroligende midler.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved normale doser av morfin er kvalme, oppkast, forstoppelse og døsighet. Ved kronisk behandling er kvalme og oppkast uvanlig, men dersom disse bivirkningene oppstår, kan behandlingen kombineres med antiemetika. Forstoppelse kan behandles med lakserende legemidler.

	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner	
Psykiatriske lidelser		Forvirring, insomni	Agitasjon, eufori, hallusinasjoner, humørsvingninger, desorientering, sedasjon		Avhengighet (se pkt. 4.4), dysfori, tankeforstyrrelser

Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine, ufrivillige muskelkontraksjoner, døsighet, hyperhidrose	Kramper, hypertoni (muskel-spenning), myoklonus, parestesi, synkope	Økt intrakranielt trykk	Allodyn, hyperalgesi (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer		Miose	Synssvekkelse		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo		
Hjerte-sykdommer			Palpitasjoner	Bradykardi, takykardi	
Karsykdommer			Hypotensjon, flushing		Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Respirasjonsdepresjon, bronkospasmer, lungeødem	Astmaanfall hos spesielt disponerte pasienter	Redusert hosterefleks, sentralt søvnapné syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, forstoppe lse	Abdominalsmarter, tap av appetitt, munntørrehet, oppkast	Kolikk, dyspepsi, paralytisk ileus, smakssanslidelse		Pankreatitt, forverring av pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier			Økte leverenzymmer		Gallegangssmerter, spasme i Oddis sfinkter
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Urtikaria	Frysninger	Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon og urinveisspasmer		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					Amenoré, redusert libido, erektil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Generell asteni opp til synkope, fatigue, kløe	Perifert ødem		Toleranse, seponerings (abstinens)-syndrom, neonatalt seponeringssyndrom

Undersøkelser					Økt serumprolaktin, redusert plasmakortisol, redusert østrogen, redusert testosteron
----------------------	--	--	--	--	--

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Malfin kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Fysisk og psykisk avhengighet kan utvikles etter administrering av terapeutiske doser i 1-2 uker. Enkeltilfeller av avhengighet er rapportert selv etter 2-3 dagers behandling.

Seponerings (abstinens)-syndrom

Seponeringssyndrom kan utløses dersom opioidbehandling seponeres brått eller dersom opioidantagonister administreres, eller det kan noen ganger oppleves mellom doser (se pkt. 4.2). Brå seponering etter langvarig behandling med morfin kan føre til abstinenser etter få timer. Dette syndromet når vanligvis sitt maksimum 36 til 72 timer etter seponering.

Fysiologiske seponeringssymptomer inkluderer kroppssverk, tremor, rastløse bein-syndrom, diaré, abdominal kolikk, kvalme, influensalignende symptomer, takykardi og mydriasis.

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

Forstyrrelser i immunsystemet

Morfin har histaminfrigjørende egenskaper som kan være til dels ansvarlig for reaksjoner slik som urtikaria og kløe.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Toksisk dose: 5 til 10 ganger terapeutisk dose.

Tegn på morfintoksisitet og overdose er knappenålpupiller, respirasjonsdepresjon, døsighet, muskelsvakhet, bradykardi, hypotensjon og CNS-depresjon som kan progrediere til stupor eller koma. Respirasjonssvikt kan føre til død. Sirkulasjonssvikt og dyp koma kan forekomme i mer alvorlige tilfeller. Overdose kan føre til dødsfall. Rabdomyolyse som progredierer til nyresvikt er rapportert ved opioidoverdose.

Aspirasjonspneumoni er en mulig (og potensielt alvorlig) bivirkning med sen debut som skyldes de initiale symptomene på morfinoverdose.

Dersom Malfin depottabletter knuses før inntak, vil morfinen frisettes for raskt, og dette kan føre til en dødelig overdose.

Behandling av morfinoverdose

Primært fokus bør være etablering av frie luftveier og start av assistert eller kontrollert ventilasjon.

Dersom pasienten har inntatt en betydelig mengde morfin, bør behandling med aktivt kull vurderes dersom det gis innen en time, og dersom frie luftveier kan sikres.

Rene opioidantagonister er spesifikke motgifter ved opioidoverdose. Andre støttebehandlinger skal gis ved behov.

I tilfelle massiv overdose anbefales intravenøs administrasjon av nalokson. Intravenøs administrasjon av 0,4-0,8 mg nalokson anbefales. Gjentas i 2-3 minutters intervaller etter hva som er nødvendig, eller ved infusjon av 2 mg i 500 ml (0,004 mg/ml) natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml (5 %). Infusjonen bør gis i en hastighet relatert til den tidligere administrerte bolusdosen og bør være i samsvar med pasientens respons. Ettersom virkningen av nalokson er ganske kortvarig, må pasienten overvåkes nøye til spontant åndedrett er sikkert reetablert. Malfin depottabletter vil fortsette frigjøring og bidra til morfinmengden i opp til 12 timer etter administrering, og håndtering av overdosering av morfin bør justeres deretter.

Nalokson kan også administreres ved mindre alvorlige overdoser.

Nalokson bør ikke gis i fravær av klinisk signifikant respirasjons- eller sirkulasjonsdepresjon forårsaket av morfinoverdose. Nalokson bør gis med forsiktighet til personer som er kjent, eller mistenkt, for å være fysisk avhengig av morfin. I slike tilfeller kan en brå eller fullstendig reversering av opioideffekter føre til et akutt seponeringssyndrom.

Tømming av ventrikelinnhold kan være nødvendig ettersom dette kan være effektivt for fjerning av ikke-absorbert medikament, spesielt når en modifisert frisettingsform har blitt brukt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opioider, opiumalkaloider
ATC-kode: N02AA01

Morfin opptrer som en agonist ved opiatreseptorer i CNS, særlig ved μ - og til en mindre grad κ -reseptorer. μ -reseptorer antas å mediere supraspinal analgesi, respirasjonsdepresjon og eufori, og κ -reseptorer spinal analgesi, miose og sedering. Morfin har også en direkte virkning på tarmveggens nervepleksus, noe som fører til obstipasjon.

Den smertestillende effekten av morfin er økt hos eldre pasienter.

Virkningene av morfin kan forsterkes hos pasienter med encefalitt.

Sentralnervesystemet

Morfins smertestillende virkning og sedasjon (dvs. søvnighet og anxiolyse) er doseavhengig.

Morfin gir respirasjonsdepresjon ved å virke direkte på respirasjonssenteret i hjernen.

Morfin undertrykker hosterefleksen ved å virke direkte på hostesenteret i medulla. Hostedempende effekt kan oppstå ved doser lavere enn hva som vanligvis kreves ved behandling av smerter.

Morfin kan gi miose, selv i totalt mørke. Pupiller på størrelse med knappenålshoder er et tegn på narkotisk overdose, men er ikke patognomonisk (f.eks. kan lesjoner i pons med opprinnelse i blødninger eller iskemiske hendelser gi lignende funn). Mydriasis (dilaterte pupiller) med hypoksi sees oftere enn miose ved morfinoverdose.

Gastrointestinaltraktus og annen glatt muskulatur

Morfin gir redusert motilitet, noe som er assosiert med økt tonus i glatt muskulatur i antrum i magen og duodenum. Fordøyelsen av mat i tynntarmen er forsinket og propulsive sammentrekninger er redusert. Propulsive peristaltiske bølger i tykktarmen er redusert, mens muskeltonusen er økt og gir spasmer, noe som resulterer i obstipasjon.

Generelt øker morfin tonus i glatt muskulatur, spesielt i lukkemusklene i gastrointestinaltraktus og i galleveiene. Morfin kan forårsake spasmer i Oddis sfinkter, og derved øke intrabiliært trykk.

Det kardiovaskulære systemet

Morfin kan føre til frigjøring av histamin, med eller uten assosiert perifer vasodilasjon. Manifestering av histaminfrigjøring og/eller perifer vasodilasjon kan omfatte kløe, ansiktsrødme (flushing), røde øyne, svetting og/eller ortostatisk hypotensjon.

Det endokrine systemet

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen og hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen og resultere i henholdsvis binyreinsuffisiens eller hypogonadisme (se pkt. 4.4).

Andre farmakologiske effekter

In vitro og dyrestudier av naturlige opioider, slik som morfin, indikerer flere effekter på immunsystemets komponenter. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Den maksimale toppkonsentrasjonen nås 1 til 6 timer etter dosering. Etter oral administrasjon undergår morfin en stor og variabel grad av første-passasje metabolisme. Biotilgjengeligheten av morfin er 30 %, i et intervall mellom 10 og 50 %. Biotilgjengeligheten av morfin kan øke hos pasienter med leverkreft. Når depottablettene ble tatt med mat ble t_{max} til morfin ikke endret. C_{max} til morfin ble noe økt etter at depottablettene ble tatt med mat (fra 9,73 til 10,0 ng/ml).

Ca. 20-30 % av morfinet bindes til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er 1-3,8 l/kg.

Morfin-6-glukuronid passerer blod-hjerne-barrieren.

Morfin passerer placenta og går over i morsmelk.

Biotransformasjon og eliminasjon

Morfin elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Signifikant førstepassasjemetabolisme skjer i leveren, noe som gir lavere biotilgjengelighet sammenlignet med en ekvivalent intravenøs eller intramuskulær dose. Morfin metaboliseres også i nyrene og i tarmslimhinnen. Morfin metaboliseres i hovedsak til den inaktive metabolitten morfin-3-glukuronid og den aktive metabolitten morfin-6-glukuronid. Denne metabolitten er mer potent enn morfin selv.

Disse metabolittene utskilles hovedsakelig i urinen (90 % på 24 timer). Morfin og dets metabolitter gjennomgår enterohepatisk resirkulasjon. Omtrent 7-10 % skilles ut via galle og fæces.

Halveringstiden er ca. 3 timer. Farmakokinetikken til morfin er uavhengig av dosen. Plasmanivåene av det aktive morfin-6-glukuronid kan være vesentlig økt hos pasienter med redusert nyrefunksjon.

På grunn av stor interindividuell variasjon i farmakokinetikken til morfin og i behovet for smertelindring, skal den daglige dosen justeres for den enkelte pasient slik at optimal smertelindring oppnås.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet

Nedsatt fertilitet og kromosomskade i sædceller hos hannrotter er rapportert. Det er ingen studier som har evaluert morfins mutagene potensial. Publiserte artikler viser at morfin er mutagent *in vitro*, ettersom det øker DNA-fragmenteringen i humane T-celler. Morfin er mutagent i *in vivo* tester av mikronucleus hos mus og kan indusere kromosomale avvik i spermier hos mus og i lymfocytter hos mus og rotter. Musestudier har vist at virkningsmekanisme er *in vivo* klastogene effekter som kan være relatert til økte glukokortikoidnivåer forårsaket av morfin hos disse artene. I motsetning til disse positive funnene, indikerer *in vitro*-litteraturstudier at morfin ikke induserer kromosomavvik i humane leukocytter, eller translokasjoner eller dødelige mutasjoner i *Drosophila* (fruktfluer).

Karsinogenitet

Hvorvidt morfin kan ha et kreftfremkallende potensial er ikke undersøkt i dyrestudier.

Reproduksjonstoksisitet

En litteraturstudie på hunnrotter som mottok morfindoser (intraperitonealt) opptil 15 mg/kg/dag før parring, opptil 30 mg/kg/dag under graviditet og opptil 40 mg/kg/dag postpartum viste redusert

fertilitet hos hunnrottene, en økning i dødfødte fostre, redusert vekst hos fostre, seponeringssymptomer og undertrykket spermieproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Hypromellose

Stearinsyre

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Malfin 10 mg, 30 mg og 60 mg: Laktosemonohydrat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Makrogol 400

Titandioksid (E171)

Malfin 10 mg: Gult jernoksid (E172), brunt jernoksid (E172)

Malfin 30 mg: Nykockin (E124), indigokarmin (E132)

Malfin 60 mg: Nykockin (E124), paraoransje (E110)

Malfin 100 mg: Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Malfin 10 mg, 30 mg, 60 mg og 100 mg

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Malfin 200 mg

Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Al blisterbrett med 5, 7 og 10 depottabletter.

Pakningsstørrelser:

Malfin 10 mg, 30 mg, 60 mg eller 100 mg

Blisterpakninger à 10, 14, 20, 20x1, 25, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 100 eller 100x1 depottabletter.

Malfin 200 mg

Blisterpakninger à 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90 eller 100 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

Malfin 10 mg: 00-8684
Malfin 30 mg: 00-8685
Malfin 60 mg: 00-8686
Malfin 100 mg: 00-8687
Malfin 200 mg: 06-4467

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Malfin 10 mg, 30 mg, 60 mg og 100 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juli 2001
Dato for siste fornyelse: 22. januar 2007

Malfin 200 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 07. juni 2007
Dato for siste fornyelse: 20. juni 2010

10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2024