

## Dolcontin Unotard<sup>®</sup>



**Pfizer**

Depotkapsel, hård 200 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej) (rostfärgad, märkt MS-OD 200 MG)



Beroendeframkallande medel.

lakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

*Särskild receptblankett krävs*

Narkotiskt analgetikum

### Aktiv substans:

Morfin

### ATC-kod:

N02AA01

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Dolcontin Unotard<sup>®</sup>** depotkapsel, hård 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg och 200 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-03-20.*

## Indikationer

Långvarig svår opioidkänslig smärta, såsom smärta vid cancer.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Andningsdepression, skallskada, paralytisk ileus, "akut buk", fördröjd magtömning, obstruktiv lungsjukdom, akut leversjukdom, konvulsiva tillstånd. Vid orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan.

## Dosering

### Dosering

På grund av stora skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, smärtintensitet, smärtgenes, eventuell tolerans och ålder, ska doseringen av Dolcontin Unotard depotkapslar individualiseras. Vid morfinbehandling av äldre patienter och av patienter med nedsatt lever- och njurfunktion ska stor försiktighet iakttagas och den initialt lämpliga dosen kan behöva reduceras.

Behandlingen inleds med att en morfingdos, som ger smärtfrihet, ställs in med hjälp av en kortverkande morfinberedning (tablett eller oral lösning). Därefter ställer man över patienten på samma dos av Dolcontin Unotard depotkapslar med intag 1 gång per dygn. Vid smärtgenombrott ska kortverkande morfin användas.

Dosen ska justeras efter patientens behov. Vid behov av dosökning ges extradoser av kortverkande morfin. När kontinuerlig smärtfrihet åter uppnåtts räknas den nya dygnsdosen ut (mg Dolcontin Unotard depotkapslar + mg kortverkande morfin) och depotkapslarna ges fortsättningsvis i denna dos. Nedtrappning till lägre dos ska ske successivt.

Depotkapslarna kan sväljas hela eller delas. I det senare fallet strös innehållet över t ex filmjolk, gröt eller glass. Granulatet får inte krossas eller tuggas då det orsakar för snabb frisättning och absorption av morfin som kan leda till överdosering.

### Utsättning av behandling

Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering. Dosen ska därför sänkas gradvis före utsättningen.

### *Pediatrisk population*

Erfarenheten av behandling av barn under 12 år är begränsad.

### *Behandlingskontroll*

Obstipation och illamående bör förebyggas genom samtidig tillförsel av laxantia respektive antiemetika.

## Varningar och försiktighet

Dosen kan behöva reduceras vid behandling av äldre patienter, vid hypothyroidism och vid behandling av patienter med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Används med försiktighet till opiatberoende patienter samt till patienter med förhöjt intrakraniellt tryck, hypotension med hypovolemi, medvetanderubbning, gallvägssjukdom, spasm i gallvägar eller uretärer, pankreatit, obstruktiv och inflammatorisk tarmsjukdom, prostata-hypertrofi, sekretstagnation och binjurebarksinsufficiens.

Risk på grund av samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel:

Samtidig användning av Dolcontin Unotard och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel, inklusive alkohol, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter som saknar alternativa behandlingsval. Om man beslutar att förskriva Dolcontin Unotard samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska noga följas avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas därför bestämt att man informerar patienterna och deras vårdare om att vara uppmärksam på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

Dolcontin Unotard depotkapslar rekommenderas inte för pre-operativ användning eller post-operativt under de första 24 timmarna.

Det bör understrykas att patienter, som har titrerats till en effektiv dos av ett opioid-läkemedel, inte ska byta till annat morfinpreparat med kontrollerad frisättning eller annat narkotiskt smärtlindrande medel utan förnyad titrering och klinisk utvärdering.

I annat fall kan en bibehållen analgetisk effekt ej garanteras.

Akut bröstsyndrom hos patienter med sickelcellsjukdom:

Ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sickelcellsjukdom som behandlas med morfin under en vasookklusiv kris gör att symtomen på akut bröstsyndrom måste övervakas noga.

Binjureinsufficiens:

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjureinsufficiens som kräver övervakning och substitutionsterapi med glukokortikoid. Symtomen på binjureinsufficiens kan t.ex. bestå av illamående, kräkningar, aptitlöshet, utmattning, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

Sänkta könshormoner och ökat prolaktin:

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med sänkta halter av könshormoner och ökat prolaktin. Symtomen omfattar sänkt libido, impotens eller amenorré.

Hyperalgesi:

Hyperalgesi som inte svarar på en ytterligare dosökning av morfin kan inträffa, särskilt vid höga doser. Det kan vara nödvändigt att sänka morfindosen eller ändra opioiden.

Morfin har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidantagonister och ska användas med särskild försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller narkotikamissbruk.

Beroende och utsättningsymtom (abstinens):

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid medlet används, och med högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt Biverkningar. Vid korrekt administrering till patienter med kronisk smärta minskar risken för fysiskt och psykiskt beroende signifikant och är inte något större problem vid behandling av patienter med svår smärta. Korstolerans med andra opioider föreligger.

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfindoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

Om paralytisk ileus misstänks eller inträffar under användning, ska behandlingen med Dolcontin Unotard depotkapslar genast avbrytas.

Behandling med MAO-hämmare, se avsnitt Interaktioner.

Samtidig användning av alkohol och Dolcontin Unotard kan ge ökad risk för biverkningar av Dolcontin Unotard; samtidig användning ska undvikas

## Interaktioner

Morfin förstärker effekten av lugnande medel, anestetika, sömnmedel, sedativa medel, muskelrelaxerande och medel mot hypertoni.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel, andra CNS-depressiva läkemedel som icke-bensodiazepinsederande läkemedel/hypnotika, anxiolytika, lugnande medel, muskelavslappnande medel, generellt anestetika, antipsykotika, andra opioider och alkohol, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall genom additiv CNS-dämpande effekt. Dos och tidslängd för samtidig användning bör begränsas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Barbiturater förstärker opiaters och opioiders andningsdepressiva effekt. Kombinationen bör därför undvikas.

Rifampicin inducerar metabolismen av oralt morfin så pass kraftigt att högre doser än normalt fordras för analgetisk effekt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Klomipramin och amitriptylin förstärker den analgetiska effekten av morfin, vilket delvis kan bero på ökad biotillgänglighet. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Samtidig administrering av morfin och MAO-hämmare ska undvikas. MAO-hämmare kan potentiära effekten av morfin (andningsdepression och hypotension). Serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med petidin och MAO-hämmare, och kan därför ej uteslutas vid kombinationen morfin och MAO-hämmare. Minst två veckor ska förflyta innan behandling med morfin initieras för patienter som tidigare behandlats med MAO-hämmare.

Kombinerade morfinagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbufin, pentazocin) kan minska den analgetiska effekten genom kompetitiv blockering av receptorer, varför risken för abstinenssymtom ökar.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos Dolcontin Unotard; samtidig användning ska undvikas.

## Graviditet

Kategori C.

Dolcontin depotkapslar rekommenderas inte under graviditet eller i samband med förlossning på grund av risk för neonatal abstinens respektive neonatal andningsdepression. Om preparatet ändå ges under dessa förhållanden ska detta ske endast på strikt indikation där moderns behov noga vägts mot riskerna för barnet. Abstinenssymtom har observerats hos nyfödda till mödrar som får kronisk behandling.

Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatal utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödande vård.

## Amning

Grupp IVb.

Administrering till ammande mödrar rekommenderas inte då morfin passerar över i modersmjölk.

## Fertilitet

Djurförsök har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Det är inte känt om Dolcontin Unotard påverkar fertilitet hos människor.

## Trafik

Morfin kan påverka uppmärksamheten och reaktionsförmågan så att förmågan att framföra fordon och använda maskiner blir försämrad eller upphör. Detta måste beaktas speciellt i början av behandlingen, vid ändring av doseringen och i samband med intag av alkohol eller lugnande medel.

## Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är obstipation och illamående samt sedering. Obstipation förekommer hos nästan samtliga patienter, illamående hos ca 30 % av uppegående patienter.

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	<b>Sällsynta</b> ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Hjärtat</b>		Hjärtklappning	Sänkning av blod-tryck och hjärt-frekvens	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk, ofrivilliga muskel-kontraktioner, dåsigheit	Konvulsioner, muskelhyperaktivitet, parestesi, yrsel	Synkope	Allodyn, hyperalgesi (se avsnitt Varningar och försiktighet), hyperhidros
<b>Ögon</b>		Mios	Dimsyn, dubbelseende	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Bronkospasm, dämpad hostreflex	Lungödem, andnings-depression	Astmaattacker hos känsliga patienter	
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärtor, aptit-löshet, obstipation, muntorrhet, dyspepsi, illamående, kräkningar	Kolik, tarmvred, smakförändringar		
<b>Njurar och urinvägar</b>	Urinretention	Uretärspasm		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Svettning, hudutslag		Urticaria	
<b>Blodkärl</b>		Flush		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid</b>	Asteni, pruritus		Perifert ödem (reversibelt efter	Läkemedels-utsättnings-syndrom

<b>administrerings-stället</b>			avbruten behandling), diffus obehags-känsla	(abstinens), neonatalt läkemedels-utsättningssyndrom (abstinens)
<b>Immunsystemet</b>	Sällsynta		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, allergisk reaktion	
<b>Lever och gallvägar</b>		Gallvägsspasm, förhöjda leverenzym		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Amenorré, sänkt libido, erektil dysfunktion		
<b>Psykiska störningar</b>	Konfusion, insomni	Hallucinationer, omtöckning, dysfori, eufori, agitation, humörsvängningar		Beroende

Dåsigheten avtar som regel efter några dagars tillförsel. Illamående och kräkningar avtar ofta vid längre tids bruk. Spasm i gallvägar och uretärer kan uppträda hos disponerade personer. Den andningsdepressiva effekten är dosberoende och utgör sällan något kliniskt problem. Tillvänjning och tolerans brukar ej medföra några problem vid behandling av svåra cancersmärter. Utsättningssymtom uppträder ofta om en långtidsbehandling upphör tvärt. Dosen bör därför trappas ned gradvis.

Läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens):

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och/eller psykologiskt beroende eller tolerans. Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Avseende hantering, se avsnitt Varningar och försiktighet.

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärter (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysfori, ångest/oro och irritabilitet. Vid läkemedelsberoende är "drogbegär" ofta involverat.

Utsättningssymtom uppträder ofta om en långtidsbehandling upphör tvärt. Dosen bör därför trappas ned gradvis.

## Överdoser

Symptom vid överdosering

Tecken på överdosering är knappnålsstora pupiller, andningsdepression, aspirationspneumonit och lågt blodtryck. Cirkulationsrubbingar och koma kan inträffa i allvarliga fall.

*Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens.*

## Behandling av överdosering

Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia. Andningsdepression vid morfinintoxikation kan hävas med naloxon, initialt 0,4 mg till vuxen (barn 0,01 mg/kg) långsamt intravenöst, dosen ökas vid behov successivt. Kontinuerlig infusion av naloxon kan ibland vara ett praktiskt alternativ. Respiratorbehandling på vid indikation (med PEEP vid lungödem). Naloxon kan ej ersätta respiratorbehandling vid allvarlig intoxikation. Vätska intravenöst (elektrolytlösning, glukos), blodgaskontroll, acidoskorrektion. Symtomatisk terapi.

Morfin fortsätter att frisättas och öka morfinbelastningen under upp till 12 timmar efter administrering av Dolcontin Unotard depotkapslar och behandlingen av morfin överdoseringen ska anpassas därefter.

Naloxon ska ges med försiktighet till personer med känt eller misstänkt fysiskt beroende av morfin. I dessa fall kan plötsligt eller fullständigt avbrott av opioida effekter framkalla uttalade smärtgenombrott och akuta abstinenssymtom.

## Toxicitet

Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till cirka 120-200 mg peroralt. Skopolamin, sömnmedel och alkohol potentierar toxiska effekter.

## Farmakodynamik

Morfin är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärttröskeln. Morfin utövar troligen sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Hos äldre patienter tilltar den smärtstillande effekten av morfin. Till morfinets centralnervösa effekter hör även andningsdepression, psykiska symtom, illamående och kräkning, mios samt frisättning av antidiuretiskt hormon.

Den andningsdepressiva effekten av morfin beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen. Denna effekt kan leda till andningsinsufficiens hos patienter med nedsatt ventilationsförmåga till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra farmaka.

Efter encefalit kan morfinets effekter vara förstärkta. Intoxikation med morfin kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Bland psykiska symtom förekommer eufori, men också nedstämdhet liksom sömn-, koncentrations- och minnesstörningar.

Genom stimulering av dopaminreceptorer i "triggerzonen" i förlängda märgen kan illamående och kräkningar förekomma. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer vid morfinbehandling. Morfin ökar tonus i den glatta muskulaturen i mag-tarmkanalen. Detta leder till obstipation genom förlångsammad passage av födan genom mag-tarmkanalen.

Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar, varför morfin är mindre lämpligt vid gallvägs- eller uretärspasm.

Beträffande påverkan på det endokrina systemet, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Morfin har beroendeframkallande egenskaper och tolerans kan utvecklas mot morfineffekterna. Detta brukar emellertid ej medföra några problem vid behandling av svåra smärtor i samband med cancer.

## Farmakokinetik

Dolcontin Unotard depotkapslar innehåller morfinsulfat, som frisätts långsamt, vilket ger en långsam absorption. Maximal analgetisk effekt uppnås inom 2-6 timmar efter administrering och terapeutiska koncentrationer varar under 24-timmar.

Vid oral administrering absorberas morfin väl från mag-tarmkanalen men genomgår en omfattande och variabel första passagemetabolism. Biotillgängligheten för orala morfinberedningar är i medeltal ca 30 %, men varierar vanligtvis mellan 10 och 50 %. Distributionsvolymen är ca 3 liter/kg med en plasmaproteinbindning på ca 35 %. Clearance är ca 24 ml/min/kg. Morfin har ej dosberoende kinetik. De viktigaste metaboliterna är morfin-3-glukuronid (saknar analgetisk effekt) samt morfin-6-glukuronid (mer potent än morfin själv). Morfin och dess metaboliter genomgår enterohepatisk cirkulering. Eliminationen av morfin sker främst genom glukuronidering och utsöndring via njurarna. Utsöndringen av oförändrat morfin i urinen utgör <0,1 %.

Den biologiska tillgängligheten kan öka vid levercancer.

## Prekliniska uppgifter

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanrättor. Det finns inga ytterligare prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Morfinsulfatpentahydrat 30 mg	motsvarande morfin 22,5 mg
Morfinsulfatpentahydrat 60 mg	motsvarande morfin 45 mg
Morfinsulfatpentahydrat 90 mg	motsvarande morfin 67,5 mg
Morfinsulfatpentahydrat 120 mg	motsvarande morfin 90 mg
Morfinsulfatpentahydrat 150 mg	motsvarande morfin 112,5 mg
Morfinsulfatpentahydrat 200 mg	motsvarande morfin 150 mg

### Förteckning över hjälpämnen

#### *Kärna*

Mättat vegetabiliskt fett, polyetylen glykol 6000, talk, magnesiumstearat.

#### *Kapselskal*

Gelatin (innehållande Na-dodekylsulfat).

#### *Färgämnen:*

- 30 mg: E132, E171
- 60 mg: E172, E132, E171
- 90 mg: E127, E172, E171
- 120 mg: E172, E132, E171
- 150 mg: E127, E172, E132, E171
- 200 mg: E172, E171



### *Kapselskrift*

Shellack, svart järnoxid (färgämne E172), propylenglykol.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Depotkapsel, hård 30 mg (ljusblå, märkt MS-OD 30 MG)*

*28 styck blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*Depotkapsel, hård 60 mg (brun, märkt MS-OD 60 MG)*

*28 styck blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*Depotkapsel, hård 90 mg (rosa, märkt MS-OD 90 MG)*

*28 styck blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*Depotkapsel, hård 120 mg (olivgrön, märkt MS-OD 120 MG)*

*28 styck blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*Depotkapsel, hård 150 mg (blå, märkt MS-OD 150 MG)*

*28 styck blister, tillhandahålls för närvarande ej*

*Depotkapsel, hård 200 mg (rostfärgad, märkt MS-OD 200 MG)*

*28 styck blister, tillhandahålls för närvarande ej*