

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Contalgin 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg og 200 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Morfínsúlfat 5, 10, 30, 60, 100 og 200 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Vatnsfrír laktósi.

Laktósainnihald í hverri töflu: **5 mg:** 95,0 mg, **10 mg:** 90,0 mg, **30 mg:** 70,0 mg, **60 mg:** 40,0 mg.

Laktósaeinhýdrat í filmuhúð hverrar töflu: **30, 60, 100 mg:** 1,44 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Forðatöflurnar eru filmuhúðaðar, kringlóttar og tvíkúptar.

5 mg: Ólívugrænar filmuhúðaðar forðatöflur, kringlóttar, tvíkúptar og merktar „DM“ á annarri hliðinni.

10 mg: Hvítar filmuhúðaðar forðatöflur, kringlóttar, tvíkúptar og merktar „DO“ á annarri hliðinni.

30 mg: Gular filmuhúðaðar forðatöflur, kringlóttar, tvíkúptar og merktar „DL“ á annarri hliðinni.

60 mg: Ljósrauðar filmuhúðaðar forðatöflur, kringlóttar, tvíkúptar og merktar „DZ“ á annarri hliðinni.

100 mg: Brúnar filmuhúðaðar forðatöflur, kringlóttar, tvíkúptar og merktar „DU“ á annarri hliðinni.

200 mg: Blágrænar filmuhúðaðar forðatöflur, kringlóttar, tvíkúptar og merktar „200 mg“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Miklir verkir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar eru háðir sjúkrasögu og hversu slæmir verkirnir eru.

Fullorðnir:

Venjulegur upphafsskammtur fyrir sjúklinga sem ekki hafa fengið ópíóíða áður er 5-10 mg á 12 klukkustunda fresti. Skammta má auka ef þörf krefur.

Sjúklingar sem hafa áður verið meðhöndlaðir með stuttverkandi morfíni, eiga að fá sama heildar sólarhringsskammt af Contalgin forðatöflum, en dreifa skammtinum með 12 klukkustunda millibili.

Börn eldri en 1 árs með alvarlega krabbameinsverki:

Upphafsskammtur er 0,2-0,8 mg/kg morfín á 12 klukkustunda fresti. Skammtinn skal síðan aðlaga eins og hjá fullorðnum.

Sérstakir sjúklingahópar:

Það getur verið ráðlagt að minnka skammta hjá öldruðum, sjúklingum með vanstarfsemi í skjaldkirtli og hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2)

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Forðatöflurnar skal gleypa heilar og má ekki skipta, tyggja eða mylja. Inntaka af skiptri, tuggðri eða muldri forðatöflu getur valdið of hraðri losun og frásogi á morfínskammti sem hugsanlega getur verið banvænn (sjá kafla 4.9).

Meðferðarmarkmið og meðferðarlok

Áður en meðferð með Contalgin er hafin eiga lækni og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið, og áætlun um lok meðferðar, í samræmi við leiðbeiningar um verkjastillingu. Meðan á meðferð stendur eiga lækni og sjúklingur að vera í reglulegu sambandi til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga lok meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur meðferð með Contalgin getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni. Ef fullnægjandi verkjastillingu er ekki náð á að íhuga líkur á ofursársaukanæmi, þoli og versnun undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4)

Meðferðarlengd

Contalgin skal ekki nota lengur en nauðsynlegt er.

4.3 Frábendingar

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- öndunarbæling
- lungnateppusjúkdómur
- höfuðáverkar
- þarmalömun, bráðir kviðverkir, seinkuð magatæming
- bráður lifrarsjúkdómur
- samhliðagjöf MAO-hemla eða ef skemmri tími en tvær vikur eru frá því að gjöf þeirra var hætt
- börn yngri en eins árs.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eins og við á um öll lyf sem geta valdið sæluvímu (euphorizity) er mælt með minni skömmtum handa öldruðum, sjúklingum með vanstarfsemi skjaldkirtils og sjúklingum með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta öndunarstarfsemi, lungnahjartastækkun (cor pulmonale), kæfisvefn, samhliða notkun lyfja sem bæla miðtaugakerfið (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5), höfuðkúpuáverka, innankúpuskemmdir eða hækkaðan innankúpuþrýsting, skerta meðvitund af óþekktum ástæðum, krampasjúkdóma, titurvillu (delirium tremens), , lágþrýsting í tengslum við blóðþurrð, sjúkdóma í gallvegum og brisbólgu, hægðatregðu, bólgusjúkdóma í þörmum, blöðruhálskirtilsstækkun, barksteraskort og sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum.

Öndunarbæling:

Helsta hættan af ofskömmtun ópíóíða er öndunarbæling.

Svefntengd öndunarröskun

Ópíóíðar geta valdið svefntengdri öndunarröskun, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (CSA) og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni með skammtaháðum hætti. Ópíóíðar geta einnig valdið versnun kæfisvefns sem þegar er til staðar (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að minnka heildarskammta ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútpot (e. acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með morfíni. Flest þessara viðbragða komu fram á fyrstu 10 dögum meðferðar. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni bráðra útbreiddra graftarútpota og ráðleggja þeim að leita lækningaþjónustu ef þeir finna fyrir slíkum einkennum. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara húðviðbragða skal hætta notkun morfíns og íhuga aðra meðferð.

Meðferð með Contalgin forðatöflum skal samstundis hætt ef sjúklingur fær þarmalömun eða ef grunur leikur á þarmalömun (sjá kafla 4.3).

Contalgin forðatöflur skal hvorki nota fyrir aðgerð né innan 24 klukkustunda eftir aðgerð.

Eins og við á um öll morfínlyf eiga sjúklingar, sem eru að fara í mænubrautarskurð (cordotomy) eða aðra verkjastillandi skurðaðgerð, ekki að fá Contalgin forðatöflur síðustu 24 klst. fyrir aðgerðina. Ef halda á áfram meðferð með Contalgin forðatöflum eftir aðgerðina, skal stilla skammta að nýju í samræmi við breytta þörf.

Gæta skal varúðar við notkun Contalgin forðataflna eftir kviðaðgerðir þar sem morfín dregur úr þarmahreyfingum og þær skal ekki nota fyrr en þarmastarfsemi er orðin eðlileg.

Þar sem ekki er unnt að tryggja jafngilda verkun milli mismunandi morfínforðalyfja er mikilvægt að sjúklingur sem fær hæfilegan skammt af Contalgin forðatöflum, skipti ekki yfir í annað morfínforðalyf eða önnur sterkt verkjalyf, nema að skammtar séu stilltir á ný og fram fari klínískt mat.

Morfín getur lækkað flogaþröskuld hjá sjúklingum með flogaveiki.

Hætta við samhliðanotkun róandi lyfja eins og bensódíasepíns eða skyldra lyfja

Samhliðanotkun Contalgin og róandi lyfja eins og bensódíasepíns eða skyldra lyfja getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessarar áhættu skal samhliðaávisun þessara róandi lyfja vera einungis fyrir sjúklinga þar sem önnur meðferðaúrræði eru ekki möguleg. Ef ákvörðun er tekin um að ávísa Contalgin samhliða róandi lyfjum, skal nota lægsta virkan skammt í eins stuttan tíma og mögulegt er (sjá einnig almennar ráðleggingar um skammta í kafla 4.2).

Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna um öndunarbælingu og slævingu. Í þessu sambandi er eindregið mælt með að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Ópíóíðafíkn (opioid use disorder (OUD)) (misnotkun og ávanabinding)

Þol og líkamleg og/eða andleg ávanabinding getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og Contalgin.

Endurtekin notkun Contalgin getur leitt til ópíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á myndun ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun á Contalgin getur valdið ofskömmtnun og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með Contalgin er hafin og meðan á meðferð stendur, eiga læknar og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun og áætlun um lok meðferðar (sjá kafla 4.2). Fyrir og meðan á meðferð stendur skal einnig upplýsa sjúklinginn um áhættuna og einkenni óþióíðafíknar. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækinn.

Hafa þarf eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun óþióíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni óþióíðafíknar.

Bráð brjóstholshéilkenni (acute chest syndrom) hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm

Vegna hugsanlegra tengsla á milli bráðs brjóstholshéilkennis og morfínotkunar hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm sem fá meðferð með morfíni við æðastíflukreppu (vaso-occlusive crisis) er nauðsynlegt að fylgjast náið með einkennum bráðs brjóstholshéilkennis.

Ávanabinding, fráhrarfsheilkenni og saga um misnotkun lyfja og/eða áfengis

Notkun óþióíðaverkjalyfja, þ.m.t. morfíns, getur tengst líkamlegri og/eða andlegri ávanabindingu eða þoli. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Contalgins hjá sjúklingum með sögu um misnotkun lyfja (þ.m.t. áfengis) eða geðraskanir.

Samhliðanotkun áfengis og Contalgin getur aukið aukaverkanir af völdum Contalgins; forðast skal samhliðanotkun (sjá kafla 4.5).

Ef lyfjaformum sem ekki eru ætluð til notkunar í æð er sprautað í æð, getur það valdið alvarlegum aukaverkunum, sem geta verið banvænar.

Lifrar- og gallkvillar

Morfín getur valdið truflunum og krampa í þregivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (sphincter of Oddi) og þannig aukið þrýsting í gallvegum og hættuna á einkennum frá gallrás og brisbólgu.

Nýrnahettuskerðing

Óþióíðaverkjalyf geta valdið afturkræfri nýrnahettuskerðingu sem krefst eftirlits og meðferðar með sykursturum. Einkenni nýrnahettuskerðingar geta m.a. verið ógleði, uppköst, lysterleysi, þreyta, máttleysi, sundl eða lágur blóðþrýstingur.

Minnkuð kynhormón og aukið prolaktín

Langvarandi notkun óþióíðaverkjalyfja getur tengst lækkuðum kynhormónagildum og auknu magni prolaktíns. Einkenni eru meðal annars minnkuð kynhvöt, getuleysi og tíðateppa.

Rifampisín

Rifampisín getur dregið úr plasmabéttni morfíns. Fylgjast á með verkjastillandi áhrifum morfíns og aðlaga morfínskammta við og eftir meðferð með rifampisíni.

Blóðflöguhamlandi meðferð með P2Y12-hemlum til inntöku

Skert verkon meðferðar með P2Y12-hemlum hefur sést á fyrsta degi samhliðameðferðar með P2Y12-hemlum og morfíni (sjá kafla 4.5).

Ofursársaukanæmi

Ofursársaukanæmi sem ekki svarar enn frekari skammtaaukningu á morfíni getur komið fram, sérstaklega við stóra skammta. Það getur verið þörf á að minnka morfínskammt eða breytingu á óþióíðum.

Forðatöflurnar skal gleypa heilar og má aldrei skipta, tyggja eða mylja. Inntaka af skiptri, tuggðri eða muldri forðatöflu getur valdið of hraðri losun og frásogi á morfínskammti sem hugsanlega getur verið banvænn (sjá kafla 4.9).

Hjálparefni

Contalgin forðatöflur 5, 10, 30, 60 og 100 mg innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort (Lapp lactase deficiency) eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðanotkun ópíóíða og róandi lyfja eins og bensódíasepíns eða skyldra lyfja eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna viðbótar bælandi áhrifa á miðtaugakerfið. Takmarka skal skammta og tímalengd við samhliðanotkun (sjá kafla 4.4).

Morfín skal nota með varúð hjá sjúklingum sem fá samtímis önnur lyf sem bæla miðtaugakerfið. Meðal lyfja sem bæla miðtaugakerfið eru (ekki tæmandi upptalning): aðrir ópíóíðar, kvíðastillandi lyf, róandi lyf og svefnlyf (þ.m.t. benzódíazepínlyf), flogaveikilyf (þ.m.t. gabapentínóíðar, svo sem pregabalín eða gabapentín), almenn svæfingarlyf (þ.m.t. barbitúrat-lyf), geðrofslyf (þ.m.t. fenótíazín-lyf), þunglyndislyf, miðlægt verkandi ógleðilyf og áfengi. Milliverkanir sem leiða til öndunarbælingar, lághrýstings, djúpstæðrar róandi áhrifa eða dás geta leitt til ef þessi lyf eru tekin ásamt venjulegum morfínskömmtum.

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum (N=12) var 60 mg forðahylki af morfíni gefið 2 klukkustundum fyrir gjöf 600 mg hylkis af gabapentíni, sem leiddi til þess að meðalgildi AUC fyrir gabapentín hækkaði um 44% miðað við ef gabapentín var gefið án morfíns. Því ber að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna bælingar á miðtaugakerfi, þ.m.t. svefnhöfga, og minnka skammta af gabapentíni eða morfíni eins og við á.

Lyf sem hamla virkni asetýkólíns, t.d. andhistamín, parkinsonslyf og ógleðilyf geta milliverkað við morfín og aukið andkólínvirkar aukaverkanir.

Áfengi getur aukið lyfhrif Contalgin; forðast skal samhliðanotkun.

Samhliðagjöf sýrubindandi lyfja getur valdið hraðari losun morfíns en gert er ráð fyrir. Því skal ekki gefa lyfin samtímis heldur láta 2 klukkustundir líða á milli gjafa. Címetidín hemur umbrot morfíns.

MAO-hemlar milliverka við verkjalyf sem valda sæluvímu og geta valdið örvun- eða slævingu miðtaugakerfis með alvarlegri hækkun eða lækkun blóðþrýstings. Morfín má ekki gefa samhliða MAO-hemlum eða innan 14 daga frá því meðferð með MAO-hemlum er hætt (sjá kafla 4.3).

Rifampisín dregur úr plasmabéttni morfíns.

Seinkuð og minnkuð útsetning fyrir blóðflöguhamlandi meðferð með P2Y12-hemlum til inntöku hefur sést hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni sem fengu meðferð með morfíni. Þessi milliverkun getur tengst minnkuðum hreyfanleika í meltingarvegi og átt við um aðra ópíóíða. Klínísk þýðing hennar er ekki þekkt, en gögn benda til hættu á skertri virkni P2Y12-hemla hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með morfíni og P2Y12-hemli (sjá kafla 4.4). Íhuga má að nota P2Y12-hemil til gjafar í æð handa sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni ef ekki verður komist hjá því að gefa morfín og þar sem hröð verkun P2Y12-hemla er talin bráðnauðsynleg.

Engin gögn um lyfjahvörf eru fyrirliggjandi varðandi samhliðanotkun rítonavírs og morfíns, en rítonavír hvetur lifrarensím sem valda glúkúrontengingu morfíns og getur hugsanlega dregið úr plasmabéttni morfíns.

Samsetta morfínörva/hemla (búprenorfín, nalbúfín, pentazosín) skal ekki gefa sjúklingum sem er á meðferð með hreinum ópíumörvandi verkjalyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Contalgin forðatöflur skal ekki nota á meðgöngu eða í fæðingu vegna hættu á öndunarbælingu hjá nýburanum. Fylgjast skal með nýburum mæðra sem fengu ópíóíðverkjalyf á meðgöngu m.t.t. einkenna um nýburafráhvarfsheilkenni. Meðferð kann að innihalda ópíóíða og stuðningsmeðferð.

Brjóstagjöf

Lyfið skal ekki notað meðan á brjóstagjöf stendur þar sem morfín skilst út í móðurmjólk.

Frjósemi

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að morfín kann að draga úr frjósemi (sjá kafla 5.3, Forklínískar upplýsingar).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þríhyrningsmerkt.

Lyfið getur dregið úr viðbragðsflýti sjúklings en í mismunandi mæli háð skammtastærðum og næmi sjúklings. Sjúklingur skal ekki aka bíl eða stjórna tækjum undir áhrifum.

4.8 Aukaverkanir

Við ráðlagða skammta eru algengustu aukaverkanirnar ógleði, uppköst, hægðatregða og syfja. Ekki er algengt að fram komi ógleði og uppköst við langtímameðferð, en komi þessar aukaverkanir fram má gefa ógleðilyf samhliðameðferð með Contalgin. Hægðatregðu má meðhöndla með hægðalyfjum.

Aukaverkanir eru flokkaðar í eftirtalda tíðniflokka:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	Bráðaofnæmisviðbrögð Bráðaofnæmislík viðbrögð
Geðræn vandamál		Rugl Svefnleysi	Uppnám Sæluvíma Ofskynjanir Skapsveiflur	Fíkn (sjá kafla 4.4) Vanlíðan Hugsanatrufanir
Taugakerfi		Sundl Höfuðverkur Ósjálfráðir vöðvasamdrættir Syfja Ofsvitnun	Krampar Ofstæling Vöðvakippir Breytt húðskyn Yfirlið	Sársauki við snertingu, Ofursársaukanaemi (sjá kafla 4.4)

Aukaverkanir	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Augu			Sjónskerðing	Ljósopsþrenging
Eyru og vöndarhús			Svimi	
Hjarta			Hjartsláttarónot	Hægláttur Hraðsláttur
Æðar			Roði í andliti Lágþrýstingur	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Berkjukrampi Lungnabjúgur Öndunarbæling	Minnkað hóstaviðbragð Heilkenni miðlægs kæfisvefns
Meltingarfæri	Hægðatregða Ógleði	Kviðverkir Lystarleysi Munnþurrkur Uppköst	Meltingartruflanir Þarmalömun Bragðtruflanir	Brisbólga
Lifur og gall			Hækkuð lifrargildi	Gallvegsverkir Krampi í þrengivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (sphincter of Oddi) Versnun brisbólgu
Húð og undirhúð		Útbrot	Ofsakláði	Bráð útbreidd graftarútpot (AGEP)
Nýru og þvaggfæri			Þvagteppa	Krampar í þvaggfærum
Æxlunarfæri og brjósti				Tíðateppa Minnkuð kynhvöt Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þröttleysi Vanlíðan Þreyta Kláði	Útlægur bjúgur	Þol Fráhvarfseinkenni (fráhvarfsheilkenni) Fráhvarfsheilkenni hjá nýburum
Rannsóknaniðurstöður				Hækkað gildi prólaktíns í sermi Lækkað gildi kortisóls í plasma Lækkað gildi estrógens í plasma Lækkað gildi testósteróns í plasma

Verkun morfíns hefur leitt til misnotkunar og ávanabinding getur orðið við reglulega en óþarfa notkun. Þetta hefur ekki mikla þýðingu við meðferð sjúklinga með mikla verki.

Lyfjaávani

Endurtekin notkun Contalgin getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við ráðlagða skammta. Hættan á lyfjaávana getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Heilkenni ávanabindingar- og fráhrarfs

Notkun ópíóíðaverkjalyfja getur tengst líkamlegri og/eða andlegri ávanabindingu eða þoli.

Fráhrarfsheilkenni getur komið fram ef ópíóíðagjöf er skyndilega hætt eða ef ópíóíðaviðtakablokkar eru gefnir, eða á milli skammta. Stjórnun, sjá kafla 4.4.

Lífeðlisfræðileg fráhrarfseinkenni eru meðal annars: Líkamsverkir, skjálftar, eirðarleysi í fótleggjum, niðurgangur, kviðkrampar, ógleði, flensulík einkenni, hraðsláttur og ljósopsstækkun. Sálfræðileg einkenni eru meðal annars vanlíðan, kvíði og pirringur. Fýsn í lyf er algeng hjá þeim sem eru háðir lyfjum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins.

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Eitrunarskammtur: 5-10 faldur ráðlagður skammtur.

Einkenni ofskömmunar morfíns eru syfja, þröng ljósop augna, vöðvamáttleysi, hægsláttur, öndunarbæling, lágþrýstingur, svefnhöfði og bæling í miðtaugakerfi, sem getur þróast yfir í hálfðvala (stupor) eða dá (coma). Dauði getur átt sér stað við öndunarbílun. Í alvarlegum tilvikum getur komið fram blóðrásarbilun og dýpkandi dá. Ofskömmun getur verið banvæn. Rákvöðvalýsa, sem leiðir til nýrnabilunar, getur komið fram við ofskömmun ópíóíða.

Ásvelgingarlungnabólga (aspiration pneumonia) er möguleg (og hugsanlega alvarleg) síðkomin aukaverkun af völdum upphaflegra einkenna ofskömmunar morfíns.

Ef Contalgin forðatöflur eru muldar fyrir inntöku losnar morfínið of hratt sem getur valdið banvænni ofskömmun.

Innlyksuheilabólga af völdum eitrunar hefur komið fram við ofskömmun morfíns.

Meðferð ofskömmunar morfíns:

Tryggja opinn öndunarveg og öndunarhjálp.

Íhuga á að gefa lyfjakol til inntöku ef umtalsvert magn hefur verið tekið á síðustu klukkustund, að því tilskildu að unnt sé að halda öndunarvegi opnum.

Hreinir ópíumhemlar eru sérstakt móteitur gegn áhrifum ópíumofskömmunar. Íhuga skal aðra stuðningsmeðferð ef nauðsyn krefur.

Við mikla ofskömmun skal gefa naloxón.

Innrennslishraði skal vera í samræmi við gefinn hleðsluskammt og svörun sjúklings. Þar sem verkunartími naloxon er hlutfallslega stuttur skal fylgjast vel með sjúklingi þar til hann andar aftur nægjanlega vel af sjálfsdáðum. Hafa skal í huga að Contalgin forðatöflur munu halda áfram að losa morfín í allt að 12 klst. eftir lyfjagjöf.

Við ofskömmun sem ekki er mjög alvarleg skal einnig gefa naloxón.

Ekki skal gefa naloxón eftir ofskömmun morfíns þegar ekki er um verulega klíniska öndunarbælingu eða lágþrýsting að ræða. Gæta skal varúðar við gjöf naloxón hjá sjúklingum sem eru eða eru líklegir til að vera

líkamlega háðir morfíni. Í slíkum tilfellum getur skyndileg eða algjör stöðvun opíóíðaverkunar orsakað bráð fráhvarfseinkenni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Náttúrulegir opíumalkalóíðar-Morphinum, ATC-flokkur: N 02 AA 01.

Morfín verkar með því að virkja opíóíðviðtaka í miðtaugakerfi, sérstaklega μ - og í minna mæli kappa-viðtaka. μ -viðtakar eru taldir stuðla að supra-spinal verkjadeyfingu, öndunarslævingu og sæluvímu (euphoria) og kappa-viðtakar spinal verkjadeyfingu, ljósopsþrengingu og róandi áhrifum. Morfín hefur einnig bein áhrif á taugaflækju (nerve plexus) í þarmavegg, sem veldur hægðatregðu.

Miðtaugakerfið

Morfín hefur skammtaháð, verkjadeyfandi og róandi áhrif (þ.e.a.s. veldur syfju og er kvíðastillandi). Morfín veldur öndunarslævingu með beinum áhrifum á öndunarstöð í heilanum.

Morfín dregur úr hóstaviðbragði með beinum áhrifum á hóstastöð í mænukylfu. Hóstastillandi verkun getur komið fram við minni skammta en venjulega eru notaðir við verkjum.

Morfín orsakar ljósopsþrengingu, jafnvel í niðamyrkri. Þröng ljósop er vísbending um ofskömmtnun en það er þó ekki einhlýtt (t.d. getur skaði á heilabru sem stafar af blæðingu eða blóðþurrð einnig valdið svipuðum einkennum). Við ofskömmtnun morfíns er ljósopsstæring með súrefnissskorti algengari en ljósopsþrenging.

Meltingarvegur og sléttir vöðvar

Morfín dregur úr hreyfanleika sem tengist aukinni spennu slétttra vöðva í neðri hluta magans og skeifugörn. Melting fæðunnar í smáþörmum seinkar og það dregur úr þarmahreyfingunum en spennan eykst og leiðir til vöðvakrampa sem valda hægðatregðu.

Morfín eykur almennt vöðvaspennu í sléttum vöðvum, einkum í þrengivöðvum í meltingarvegi og gallgöngum. Morfín getur valdið krampa í „sphincter of Oddi“ (hringvöðvi sem stjórnar flæði galls í skeifugörn) þannig að þrýstingur í gallgöngum eykst.

Hjarta

Morfín getur valdið losun histamíns með eða án útlægrar æðavíkkunnar. Vísbendingar um histamínlosun og/eða útlæga æðavíkkun geta verið kláði, andlitsroði, augnroði, aukin svitamyndun og/eða réttstöðuþrýstingsfall.

Innkirtlar

Sjá kafla 4.4.

Önnur lyfjafræðileg áhrif

In vitro- og dýrarannsóknir sýna fram á mismunandi áhrif náttúrulegra opíóíða, þ. á m. morfíns, á ónæmiskerfið. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

5.2 Lyfjahvörf

Morfín frásogast vel og hámarks blóðþéttni næst 1-6 klst. eftir inntöku.

Lyfjahvörf morfíns eru línuleg yfir mjög breitt skammtabil. Morfín umbrottnar að stórum hluta í lifur við fyrstu umferð, sem hefur í för með sér minna aðgengi í samanburði við jafngildan skammt gefinn í bláæð

eða vöðva. Morfín umbrotnar líka í nýrum og þarmaslímhúð. Morfín umbrotnar aðallega við samtengingu við glúkúroníð, í morfín-3-glúkúroníð og morfín-6-glúkúroníð. Bæði umbrotsefnin skiljast út um nýru. Þar sem lyfjahvörf og þörf á verkjadeyfandi áhrifum morfíns eru mjög einstaklingsbundin, skal stilla dagskammta fyrir hvern sjúkling til þess að fá viðunandi verkjadeyfingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á erfðaeefni

Tilkynnt hefur verið um minnkaða frjósemi og litningaskemmdir í kynfrumum hjá karlkyns rottum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar sem meta hugsanleg stökkbreytingaráhrif morfíns. Birtar ritaðar heimildir sýna að morfín sé stökkbreytivaldur *in vitro*, þar sem það eykur DNA sundrun í T-frumum manna. *In vivo* smákjarnapróf á músum sýndi að morfín veldur stökkbreytingu og að það framkallar frávik í litningum í sáðvísu og eitlafrumum músa. Rannsóknir á verkunarhætti í músum gefa til kynna að litningaskemmandi áhrif morfíns *in vivo* tengist auknu magni sykurstera sem morfín framkallar hjá músum. Aftur á móti er líka að finna í heimildum niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sem sýna að morfín framkallar hvorki litningafrávik í hvítum blóðkornum manna né yfirfærslur eða banvænar stökkbreytingar í bananaflugum (*Drosophila*).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Krabbameinsvaldandi áhrif morfíns hafa ekki verið metin í dýrarrannsóknum.

Eiturverkun á æxlun

Rannsókn á kvenkynsrottum sem fengu morfín í kviðarhol (i.p.) í eftirfarandi skömmtum; allt að 15 mg/kg/dag fyrir þörun, allt að 30 mg/kg/dag á meðgöngu og allt að 40 mg/kg/dag eftir fæðingu, sýndi minnkaða frjósemi hjá rottunum, fjölgun andvana fæðinga, vaxtarskerðingu hjá afkvæmum, fráhrarfseinkenni og bælingu á sæðisframleiðslu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

5 mg:

Töflukjarni:

Hýdroxýetýlsellulósa, setósterýlalkóhól, vatnsfrír laktósi, talkúm, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Opadry OY-8850 grænt: Hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

10 mg:

Töflukjarni:

Hýdroxýetýlsellulósa, setósterýlalkóhól, vatnsfrír laktósi, talkúm, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Opadry Y-1-7000 hvítt: Hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól 400.

30 mg:

Töflukjarni:

Hýdroxýetýlsellulósa, setósterýlalkóhól, talkúm, vatnsfrír laktósi, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Opadry OY-L-22926 gult: Laktósaeinhýdrat, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnnoxíð (E172).

60 mg:

Töflukjarni:

Hýdroxýetýlsellulósa, setósterýlalkóhól, talkúm, vatnsfrír laktósi, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Opadry OY-L-34940 ljósrautt: Laktósaeinhýdrat, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól 4000, gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).

100 mg:

Töflukjarni:

Hýdroxýetýlsellulósa, setósterýlalkóhól, talkúm, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Opadry OY-L-36516 brúnt: Laktósaeinhýdrat, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól 4000, gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).

200 mg:

Töflukjarni:

Hýdroxýetýlsellulósa, setósterýlalkóhól, talkúm, magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Opadry 06B21168: Hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól 400, brillíantblátt FCF (E133), kólíngult (E104).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar.

5 mg: 100 stk.

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

200 mg: 90 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Leiðbeiningar um förgun og önnur meðhöndlun

Engar sérstakar leiðbeiningar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mundipharma A/S
Frydenlundsvej 30
2950 Vedbæk
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

5 mg: MTnr 930012 (IS).
10 mg: MTnr 839001 (IS).
30 mg: MTnr 833071 (IS).
60 mg: MTnr 930290 (IS).
100 mg: MTnr 843416 (IS).
200 mg: MTnr 920094 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. september 1984.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júlí 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

15. janúar 2025.