

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MST CONTINUS 30 mg, suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pakike 0,583 g toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulitega sisaldab 63 mg morfiin-polü(stürool-ko-divinüülbenseen)sulfonaati, mis vastab 30 mg morfiinsulfaadile või 22,5 mg morfiinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

sisaldab 2,0 mg Ponceau 4R punast (E124).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tugev valu.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Ravi alustatakse tavaliselt lühitoimelise morfiiniga (tablett või lahus), et selgitada välja valu kontrollimiseks piisav annus. Seejärel viiakse patsient üle MST CONTINUS suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite ekvivalentsele annusele. Säilinud valu (lähilöögivalu) tuleb ravida morfiini lühitoimelise ravimvormiga (tablett või lahus). Toimeainet prolungeeritult vabastavat morfiini võetakse tavaliselt 12 h intervallidega, annus sõltub valu tugevusest ja patsiendi vanusest ning eelnevast analgeesia vajadustest.

##### *Täiskasvanud ja vanemad kui 12-aastased noorukid*

1 pakike MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid suukaudse suspensiooni graanuleid kaks korda ööpäevas (vastab 45 mg morfiinile ööpäevas).

##### *Maksa- või neerukahjustus*

Maksa- või neerufunktsiooni häirega patsientidel ja arvatava seedetrakti passaaži aeglustumise korral peab MST CONTINUS 30 mg suukaudse suspensiooni toimeainet prolungeeritult vabastavaid graanuleid manustama erilise ettevaatusega.

##### *Eakad patsiendid*

Eakad patsiendid (reeglina vanemad kui 75 eluaastat) ja halvas üldseisundis patsiendid võivad olla morfiinile tundlikumad. Seega tuleb suuremat ettevaatlikkust rakendada annuste tiitrimisel ja/või manustada annuseid pikema ajavahemikuga. Vajadusel võib üle minna väiksema tugevusega annustele.

### *Lapsed*

Puudub piisav dokumenteeritud kogemus MST CONTINUS 30 mg suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulite kasutamisest alla 12-aastastel lastel.

### *Erijuhised annuse tiitrimiseks*

Annuse esmaseks tiitrimiseks peab kasutama morfiini lühitoimelist ravimvormi. Annuse järgneva kohandamiseks võib vajadusel kasutada ravimvorme, milles toimeaine sisaldus on väiksem, kombineerides neid olemasoleva raviga toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega.

Patsiente, kes on parenteraalselt morfiinilt üle viidud ravile morfiini toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormiga, tuleb ravida ettevaatusega, võttes arvesse individuaalset tundlikkuse erinevust, st et ööpäevast vajadust ei tohi ülehinnata.

Tugeva valuga patsientide ravi tuleks tavaliselt alustada 10...30 mg morfiinsulfaadiga iga 12 h järel, väiksema kehakaaluga patsientidele (<70 kg) on vajalik väiksem algannus.

Kui valu muutub tugevamaks, on vajalik suurema morfiini annuse kasutamine.

Individaalne optimaalne annus on saavutatud, kui valu on leevendatud 12 h perioodiks ilma kõrvaltoimeteta või kõrvaltoimetega, mis on õigustatud.

Üldiselt tuleb patsiendil kasutada väikseimat annust, mille analgeetiline toime on piisavalt tõhus.

Kroonilise valu ravis peab manustamine toimuma vastavalt kindlale ajakavale.

Patsientidel, kes saavad täiendavat valuravi (nt operatsioon, närvipõimiku blokaad), tuleb annust pärast meetme teostamist kohandada.

### Manustamisviis

Pakikese sisu võib segada vähemalt 10 ml veega suspensiooniks ja juua, puistada pehmele toidule, nt jogurtile, või manustada toitmissondi kaudu. Suspensiooni on soovitatav võtta hommikuti ja õhtuti.

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid saab manustada toitmissondiga, mille suurus on alates CH 8. Toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid tuleb panna mõõdnõusse ja igale pakikese sisule tuleb lisada vett. Tugevusele 30 mg lisage vähemalt 20 ml vett. Segage hoolikalt. Tõmmake homogeenne suspensioon süstlasse, ühendage see toitmissondiga ja süstige suspensioon. Lõpuks loputage nagu tavaliselt. Veenduge, et mõõdnõusse või süstlasse ei jäänud graanuleid.

Arst määrab ravi kestuse vastavalt valu sümptomitele.

MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid ei tohi kunagi kasutada kauem, kui see on tingimata vajalik. Kui seisundi iseloomu ja raskuse tõttu osutub vajalikuks veel pikaajalisem valuravi MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulitega, tuleb regulaarsete lühikeste intervallidega hoolikalt kontrollida (nt ravi katkestamise teel), kas ja kui suures ulatuses on säilinud kliiniline vajadus selle järele. Vajadusel tuleb üle minna sobivamatele annustele. Kroonilise valu seisundis on eelistatud fikseeritud manustamise režiim.

Kuna ärajätunähtude tekkerisk on suurem ravi järsul lõpetamisel, tuleb annust ravi lõpetamisel vähendada järk-järgult.

### **4.3 Vastunäidustused**

MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid ei tohi kasutada:

- ülitundlikkuse korral morfiini, Ponceau 4R (E124) või teiste MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulite koostisosade suhtes,
- iileuse korral,
- ägeda kõhu korral.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Eriti hoolikas meditsiiniline jälgimine ja vajadusel annuse vähendamine on vajalikud, kui esineb:

- opioidsõltuvus,
- teadvusseisundi häire,
- seisundid, millega kaasnevad või mille puhul tuleb vältida hingamiskeskuse ja respiratoorse funktsiooni häireid, nagu näiteks:

- raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus,
- *cor pulmonale*,
- raske bronhiaalastma.
- seisundid, millega kaasneb intrakraniaalse rõhu tõus, kui mehaanilist ventilatsiooni ei teostata,
- hüpotensioon, mida seostatakse hüповoleemiaga,
- prostata hüperplaasia koos kusepõie tühjendamise järgse jääkuriiniga (risk kusepõie rebendi tekkeks uriini retentsiooni tõttu),
- kuseeteede stenoos või koolik,
- sapiteede haigus,
- obstruktiivne ja põletikuline soolte haigus,
- feokromotsütoom,
- pankreatiit,
- raske neerufunktsiooni häire,
- raske maksafunktsiooni kahjustus,
- hüpötüreoidism,
- epilepsia või suurenenud krambivalmidus.

Et mitte kahjustada graanulite prolungeeritult vabastavat toimet, peab pakikese sisu segama tervelt (mitte purustada, närida või jahvatada) ja suspensioon tuleb otsekohe ära juua (vt lõik 4.2).

Purustatud, näritud või jahvatatud graanulite manustamisel vabaneb toimeaine kiiresti ja imendub morfiini annus võib olla surmav (vt lõik 4.9).

Alkoholi ja MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite samaaegne kasutamine võib suurendada MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite kõrvaltoimeid; samaaegset kasutamist tuleks vältida.

MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid on ainult suukaudseks manustamiseks. Tulenevalt koostisest võib MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite parenteraalne kasutamine põhjustada tõsiseid, potentsiaalselt letaalseid kõrvaltoimeid.

Kõige suurem oht opioidide üleannustamisel on hingamise pärssimine.

Pikaajalisel kasutamisel võib patsiendil kujuneda ravimtaluvus ja kontrolli säilitamiseks valu üle võivad olla vajalikud progresseeruvalt suuremad annused. MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite pikaajaline kasutamine võib põhjustada ravimtaluvuse teket koos vajadusega suuremate annuste järele soovitud analgeetilise toime saavutamiseks. Pikaajaline MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite kasutamine võib põhjustada füüsilist sõltuvust ja võõrutussündroomi teket ravi järsul katkestamisel. Kui ravi morfiiniga ei ole enam vajalik, võib olla soovitatav vähendada annust järk-järgult, et vältida võõrutussümptomeid.

Nagu teised tugevad opioidid, võib ka morfiini puhul esineda kuritarvitamist ja seetõttu võivad latentse või avaldunud sõltuvushäirega isikud seda tahtlikult kuritarvitada. Opioidanalgeetikumide, ka MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite suhtes, võib kujuneda psühholoogiline sõltuvus.

MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid graanuleid tuleb seetõttu erilise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis alkoholi või ravimite kuritarvitamine.

MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid graanuleid ei ole soovitatav kasutada enne operatsiooni või 24 tunni jooksul pärast seda, kuna esineb suurem risk iileuse tekkeks või hingamise pärssimiseks võrreldes isikutega, kes ei ole operatsiooni läbinud.

Morfiini analgeetilise toime tõttu võivad maskeeruda rasked intraabdominaalsed komplikatsioonid nagu soolte perforatsioon.

Eriti suurte annuste korral võib väga harva tekkida hüperalgeesia, mis ei allu MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite annuse suurendamisele. Vajalikuks võib osutada opioidi annuse vähendamine või opioidi vahetamine.

Adrenokortikaalse puudulikkuse korral (nt Addisoni tõbi) peab jälgima kortisooli kontsentratsiooni plasmas ja vajadusel asendama kortikoide.

Morfiini mutageensete omaduste tõttu võib seda toimeainet anda fertiilses eas meestele ja naistele ainult juhul, kui kasutatakse usaldusväärset kontratseptiivset meetodit (vt lõik 4.6).

MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite kasutamine võib dopingukontrollis anda positiivseid analüüsitulemusi.

MST CONTINUS 30 mg sisaldab värvainet Ponceau 4R (E124). Ponceau 4R (E124) võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Selle ravimi puhul peab arvestama järgmiste kõrvaltoimetega:

Morfiini ja KNS-pärssijate, nagu rahustid, anesteetikumid, hüpnootikumid ja sedatiivsed ained, neuroleptikumid, barbituraadid, antidepressandid, gabapentiin, antihistamiinid/antiemeetikumid või teised opioidid, samaaegne kasutamine võib põhjustada morfiini kõrvaltoimete intensiivistumist tavalise annuse juures. See viitab eriti hingamise pärssimise, sedatsiooni, hüpotensiooni või isegi kooma võimalusele.

Alkohol võib tugevdada MST CONTINUS 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate graanulite farmakodünaamilisi toimeid; samaaegset kasutamist tuleks vältida.

Antikolinergilise toimega ravimid (nt psühhotroopsed ravimid, antihistamiinid, antiemeetikumid, Parkinsoni tõve ravimid) võivad suurendada opioidide antikolinergilisi kõrvaltoimeid (nt kõhukinnisus, suu kuivus või urineerimishäired).

Tsimetidiin ja teised ravimid, mis kõrvaltoimena mõjutavad maksas toimuvat metabolismi, võivad läbi metabolismi inhibeerimise tõsta morfiini kontsentratsiooni vereplasmas.

Morfiin võib tugevdada lihaslõõgastite toimet.

Eluohtlikest kõrvaltoimetest kesknärvisüsteemile, hingamise ja vereringe funktsioonile on teatatud juhtudel, kui opioid petidiini manustamisele eelnenud 14 päeva jooksul toimus premedikatsioon MAO inhibiitoritega. Ei saa välistada samade kõrvaltoimete teket ka morfiini korral.

Rifampitsiini samaaegne kasutamine võib morfiini toimet nõrgendada.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus*

Teratogeensuse riski hindamiseks inimestel on andmeid ebapiisavalt. On teatatud võimalikust seosest kubemesonga suurenenud esinemissagedusega. Morfiin läbib platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjuliku toime võimalust lootele terve raseduse jooksul (vt lõik 5.3).

Seetõttu võib morfiini raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui kasu emale selgelt ületab riski lapsele.

Morfiini mutageensete omaduste tõttu võib seda anda fertiilses eas meestele ja naistele ainult juhul, kui kasutatakse tõhusat kontratseptiooni meetodit.

On teatatud võõrutusnähtudest vastsündinutel pärast morfiini pikaajalist kasutamist raseduse ajal.

##### *Sünnitus*

Morfiin võib sünnituse kestust pikendada või lühendada. Vastsündinuid, kelle emad said sünnituse ajal opioidanalgeesia, tuleb jälgida hingamise pärssimise või võõrutussümptomite osas ja vajadusel ravida spetsiifilise opioidi antagonistiga.

##### *Imetamine*

Morfiin eritub rinnapiima, kus tekivad suuremad kontsentratsioonid kui ema plasmas. Kuna lastel võivad tekkida kliiniliselt olulised kontsentratsioonid, ei ole rinnaga toitmine soovitatav.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Morfiin võib muuta tähelepanu ja reaktsioone sellisel määral, et võime osaleda aktiivselt tänavaliikluses või käsitseda masinaid võib olla kahjustatud või puududa. See kehtib eriti ravi algul, annuse suurendamisel ja ravimite vahetamisel, samuti kasutamisel koos alkoholi või trankvillisaatoritega. Igal individuaalsel juhul peab olukorda hindama raviarst. Kui ravi on stabiilne, ei ole autojuhtimise keelamine tingimata vajalik.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid hinnatakse järgmiste sageduste alusel:

Väga sage	( $\geq 1/10$ )
Sage	( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )
Aeg-ajalt	( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )
Harv	( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )
Väga harv	( $< 1/10\ 000$ )
Teadmata	(sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon			Anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired					Antidiureetilise hormooni väärsekretsiooni sündroom (SIADH; peamiseks sümptomiks hüponatreemia)	
Psühhiaatrilised häired		Muutused aktiivsuses (reeglina vähenenud aktiivsus, kuid ka psühhomotoorne hüperaktiivsus), unetus, segasusseisund	Ärritus, eufooria, hallutsinatsioonid, tujumuutused			Mõtlemishäired, ravimisoletuvus, düsfooria
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus, tahtmatud lihaskontraktsioonid, unisus	Krambid, hüpertoonia, paresteesia, minestus		Teermor, allodüünia,	Sedatsioon (annusest sõltuv), hüperalgeesia (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused			Nägemishäired			Mioos
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus			
Südame häired			Tahhükardia, bradükardia			Palpitatsioonid, südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon, tõusnud vererõhk, näo õhetus			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kopsuturse, hingamise pärssumine, bronhospasm		Düspnoe	Vähenenud kõha
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Oksendamine (eriti	Soolesulgus,	Kõhunäärme	Hammaste	

	(pikaajalise ravi korral), iiveldus	ravi alguses), kõhuvalu, anoreksia, suukuivus	maitsetundlikkuse muutused, düspepsia	ensüümide aktiivsuse tõus või pankreatiit	kahjustused, kuigi seos morfiin-raviga ei ole kindel	
Maksa ja sapiteede häired			Maksaensüümide aktiivsuse tõus			Sapikoolikud
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Liighigistamine, lööve	Urtikaaria			
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Lihaskõhjus	
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipeetus	Neerukoolik		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired						Amenorröa, vähenenud libiido, erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenilised seisundid, pruuritus	Perifeersed tursed		Külmavärinad	Kurnatus, ravimtaluvus, ravimi ärajätusündroom

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

##### *Mürgistuse sümptomid*

Kuna tundlikkus morfiinile on erinevatel isikutel väga erinev, võivad mürgistuse sümptomid täiskasvanutel tekkida alates üksikannusest, mis vastab ligikaudu 30 mg manustamisele subkutaanselt või intravenoosselt. Vähipatsientidel ületatakse neid väärtusi sageli ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa.

Opioidimürgistust iseloomustab triaad: mioos, respiratoorne depressioon ja kooma. Kui algul on pupillid nõõpnõelapea suurused, siis väljendunud hüpoksia esinemisel need laienevad. Hingamine on tugevalt pärssitud (kuni 2...4 hingetõmmet minutis). Seejärel muutub patsient tsüanootiliseks.

Morfiini üleannustamine põhjustab somnolentsust ja stuuporit kuni koomani. Algul jääb vererõhk normaalseks, kuid langeb seejärel intoksikatsiooni arenedes kiiresti. Püsiv vererõhu langus võib areneda šokiseisundiks. Võivad tekkida tahhükardia, bradükardia ja neerupuudulikkuseni arenev rabdomüolüüs. Kehatemperatuur langeb. Skeletilihased lõõgastuvad, mõnikord tekivad generaliseerunud krambid, eriti lastel. Surma põhjustab tavaliselt hingamispuudulikkus või tüsistused nagu kopsuturse.

##### *Mürgistuse ravi*

Teadvusetutele hingamispeetusega patsientidele on näidustatud ventileerimine, intubatsioon ja opiooni antagonistide intravenoosne manustamine (nt 0,4 mg naloksooni intravenoosselt). Kui hingamispuudulikkus püsib, peab üksikannuse manustamist kordama 1...3 korda 3-minutiliste intervallidega kuni hingamissagedus on normaliseerunud ja patsient reageerib valulikele stiimulile. Vajalik on hoolikas monitoorimine (vähemalt 24 h vältel), kuna opioidantagonisti toime on lühem kui morfiinil, võib oodata hingamispuudulikkuse taasteket.

Opioidantagonisti annus lastele on 0,01 mg/kg kehakaalu kohta üksikannusena.

Lisaks on vajalik rakendada meetmeid kehasoojuse kao vältimiseks ja veremahu ravi tagamiseks.

Toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi purustamine põhjustab morfiini kiire vabanemise, mis võib lõppeda surmava üleannustamisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: looduslikud oopiumi alkaloidid, ATC-kood: N02AA01.

Morfiin on unimaguna (*Papaver somniferum*) fenantreenalkaloid, millel on opioidagonistlik toime. Sellel on väljendunud afiinsus  $\mu$ -retseptorite suhtes.

#### Tsentraalsed toimed

Morfiinil on analgeetiline, kõhavadane, uinutav, rahustav, hingamist pärssiv, miootiline, antidiureetiline, emeetiline ja antiemeetiline (hilise toimega) toime ning kerge hüpotensiivne ja bradükardiline toime.

#### Perifeersed toimed

Kõhukinnisus, sapiteede sfinkterite kontraktsioon, kusepõie lihaste ja kusepõie sfinkteri toonuse tõus, pülooruse spasmist tingitud mao tühjenemise aeglustumine, naha punetus, histamiini vabanemisest tingitud urtikaaria ja kihelus ning bronhospasm (astmaatikutel), toime hüpotaalamus-hüpofüüs teljele ja sellest tulenev mõju kortikoidide, suguhormoonide, prolaktiini ja antidiureetilise hormoonide toimele. Võimalik on nende hormoonide muutustest tingitud kliiniliste sümptomite avaldumine.

Suukaudsel manustamisel algab toime 30...90 minuti pärast. Toime kestus on ligikaudu 4...6 tundi ning on oluliselt pikem toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi puhul.

Intramuskulaarsel või subkutaansel manustamisel algab toime 15...30 minuti pärast ja intravenoosel manustamisel ilmneb see mõne minuti pärast. Toime kestus on ligikaudu 4...6 tundi ja see on sõltumatu manustamisviisist. Pärast epiduraalset ja intratekaalset manustamist on lokaalne analgeetiline toime märgatav juba mõne minuti pärast. Toime kestus epiduraalsel manustamisel on ligikaudu 12 h ja intratekaalsel manustamisel isegi pikem.

*In-vitro* ja loomkatsetes on näidatud looduslike opioidide, nagu nt morfiini mitmesuguseid toimeid immuunsüsteemi osadele. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub morfiin suhteliselt kiiresti – peamiselt peensoole ülemisest osast ja väiksemal hulgal ka maost. Madal absoluutne biosaadavus (20...40%) tuleneb väljendunud esmasest maksapassaažist.

Toimeainet prolungeeritult vabastavas suspensioonis on morfiin seotud katioonse ioonvahetusvaiguga ning vabaneb seedetraktis toimuva ioonide liikumise tõttu. Morfiin imendub seedetraktist hästi ning vajalik plasmataase saavutatakse ette nähtud manustamisrežiimiga. Morfiin muundub ulatuslikult esmase maksapassaaži käigus.

Uuringus, kus manustati üksikannus tervetele vabatahtlikele, oli 30 mg morfiini prolungeeritult vabastava suspensiooni süsteemne biosaadavus samaväärne 30 mg morfiini kiiresti vabastava lahusega (keskmine 91%, 95% CI 81...102%) ja 30 mg morfiini prolungeeritult vabastavate tablettidega (keskmine 101%, 95% CI 93...109%). Suspensiooni manustamisel saadud ajaliselt pikenenud plasmataase oli sarnane prolungeeritult vabastavate tablettide puhul saavutatuga.

60 mg toimeainet prolungeeritult vabastava tableti suukaudsel manustamisel (vabatahtlikele) saavutatakse  $C_{max}$  keskmiselt  $2,3 \pm 1,1$  h pärast. Ligikaudu 20...35% morfiinist seondub plasma valkudega, eelistatult albumiini fraktsiooniga.

Pärast intravenooset üksikannust 4...10 mg on teatatud morfiini jaotusruumalast 1,0...4,7 l/kg. Suuri kontsentratsioone kudedes on täheldatud maksas, neerudes, seedetraktis ja lihastes. Morfiin läbib hematoentsefaalbarjääri.

Morfiin metaboliseerub peamiselt maksas, kuid ka soole epiteelis. Põhiline etapp on fenoolse hüdroksüülgrupi glükuroniseerimine maksa UDP-glükuronüültransferaasi poolt ja N-demetüleerimine. Peamised metaboliidid on, esimene ja peamine, morfiin-3-glükuroniid ja väiksemal hulgal morfiin-6-glükuroniid. Samuti tekivad teiste hulgas sulfaatkonjugaadid ja oksüdatsiooni metaboliidid, nagu normorfiin, morfiin-N-oksiid ja 2. asendis hüdroksüleeritud morfiin. Glükuroniidide poolestusaeg on oluliselt pikem kui vabal morfiinil. Morfiin-6-glükuroniid on bioloogiliselt aktiivne. On võimalik, et pikenenud toime neerupuudulikkusega patsientidel tuleneb nendest metaboliitidest.

Pärast suukaudset või parenteraalset manustamist on ligikaudu 80% manustatud morfiinist tuvastatav uriinis (10% muutumatu morfiinina, 4% normorfiinina ja 65% glükuroniididena, morfiin-3-glükuroniidi ja morfiin-6-glükuroniidina suhtega 10:1). Morfiini eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerub patsientide vahel suurel määral. Keskmised väärtused pärast parenteraalset manustamist on vahemikus 1,7...4,5 h, kuigi aeg-ajalt on täheldatud ligikaudu 9 h väärtusi. Ligikaudu 10% morfiinglükuroniididest eritub sapiga koos väljaheitega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Genotoksilisus

Morfiini mutageensuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud. Kirjanduses on leitud morfiini *in vitro* mutageenne toime - DNA fragmentatsiooni suurendamine inimese T-rakkudes. Morfiini mutageensusest *in vivo* on teatatud hiire mikrotooma analüüsil ning kromosoomide aberratsiooni indutseerimisest hiire spermatoosoidides ja hiirlaste lümfotsüütides. Mehhanistlikud uuringud viitavad, et morfiini klastogeensed toimed hiirtel *in vivo* võivad olla seotud morfiini poolt põhjustatud glükokortikoidide taseme tõusuga. Kontrastina positiivsetele leidudele näitavad kirjanduses *in vitro* katsete andmed, et morfiin ei indutseeri kromosoomide aberratsiooni inimeste leukotsüütides ega translokatsiooni või letaalseid mutatsioone *Drosophila*'l.

#### Kartsinogeensus

Loomkatseid morfiini kartsinogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Kirjanduses on andmed loomkatse kohta emaste rottidega, keda raviti i.p. kuni 15 mg/kg/d morfiiniga enne paaritumist, kuni 30 mg/kg/d raseduse ajal ja kuni 40 mg/kg/d pärast sünnitust. Katse näitas fertiilsuse langust emasloomadel ja surnultsündide sageduse tõusu ning elusatel järglastel kasvupeetust, morfiini ärajätunähte ning spermatoosoidide tootmise pärssumist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dowex 50W8 100-200 resiinist katioonvahetaja  
Ksülitool  
Ksantaankummi  
Vaarika lõhna- ja maitseaine  
Ponceau 4R punane (E 124)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole teada.



### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kartongkarbid sisaldavad 10, 20, 30 või 60 pakikest.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ühe pakikese sisu tuleb segada vee või pehme toiduga, näiteks jogurtiga (vt lõik 4.2. “Annustamine ja manustamisviis”).

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mundipharma Ges.m.b.H., Apollogasse 16-18, A-1070 Viin, Austria.

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

MST CONTINUS 30 mg: 265899

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

14.06.1999/26.05.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud mais 2014