

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MXL 30 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
MXL 120 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolungeeritult vabastav kapsel sisaldab:
MXL 30 mg – 30 mg morfiinsulfaati, mis vastab 22,5 mg morfiinile;
MXL 120 mg – 120 mg morfiinsulfaati, mis vastab 90,0 mg morfiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel.

MXL 30 mg kapslid:
Suurus 4, helesinised želatiinist kõvakapslid, mis sisaldavad valgeid kuni kreemikasvalgeid graanuleid ning millele on märgitud «MS OD30».

MXL 120 mg kapslid:
Suurus 1, oliivrohelised želatiinist kõvakapslid, mis sisaldavad valgeid kuni kreemikasvalgeid graanuleid ning millele on märgitud «MS OD120».

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 MXL 30/120 mg ekvivalentsele annusele. Säilinud valu (läbilöögivalu) tuleb ravida morfiini lühitoimelise ravimvormiga (tablett või lahus).

Annus sõltub valu tugevusest ja patsiendi vanusest ning eelnevast analgeesia vajadusest. Valuga patsientidel, kes saavad nõrgemaid opioide, võib ravi alustada annusega:

- 60 mg üks kord ööpäevas (kui patsient kaalub rohkem kui 70 kg)
- 30 mg üks kord ööpäevas, kui patsient kaalub vähem kui 70 kg, on nõrgestatud organismiga või eakas

Täiskasvanud ja vanemad kui 12-aastased noorukid

Reeglina võtavad täiskasvanud 1 MXL 30/120 mg toimeainet prolungeeritult vabastava kõvakapsli ööpäevas. Kui on vajalik suurema annuse kasutamine, siis ei tohi ajavahemik annuste manustamise vahel olla lühem kui 12 tundi.

Maksa- või neerukahjustus

Maksa- või neerufunktsiooni häirega patsientidel ja arvatava seedetrakti passaaži aeglustumise korral, peab MXL 30/120 mg 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

Üldise reeglina ei ole MXL 120 mg sobilik noorematel kui 12-aastastel lastel kasutamiseks, sest toimeaine sisaldus on liiga suur. Samuti puudub piisav ravikogemus MXL 30/120 mg kasutamise kohta noorematel kui 12-aastastel lastel.

Erijuhised annuse tiitrimisel

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

Patsiente, kes on parenteraalselt morfiinilt üle viidud ravile morfiini toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormiga, tuleb raviga 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.

Patsiendil on saavutatud optimaalne annus ravimiga MXL 30/120 mg, kui valu on leevendatud 24 tunni vältel 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

Toimeainet prolungeeritult vabastavad kapslid tuleb alla neelata tervelt, koos piisava hulga vedelikuga. Kapsleid ei tohi närida, peenestada ega purustada. Kapsleid võib võtta toidukordadest sõltumatult.

Arst määrab ravi kestuse vastavalt valu sümptomitele.

MXL 30/120 mg ei tohi kunagi kasutada kauem kui see on tingimata vajalik. Kui seisundi iseloomu ja raskuse tõttu osutub vajalikuks veel pikaajalisem valuravi ravimiga MXL 30/120 mg, 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

MXL 30/120 mg ei tohi kasutada:

- ülitundlikkuse korral morfiini või teiste MXL 30 mg ja 120 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,
- teadvuseseisundi häire,
- seisundid, millega kaasnevad või mille puhul tuleb vältida hingamiskeskuse ja respiratoorse funktsiooni häireid, nagu nt raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, *cor pulmonale* ja raske bronhiaalastma,
- seisundid, millega kaasneb intrakraniaalse rõhu tõus, kui mehaanilist ventilatsiooni ei teostata,
- hüpotensioon, mida seostatakse hüpovoleemiaga,
- prostata hüperplaasia koos kusepõie tühjendamise järgse jääkuriiniga (risk kusepõie rebendi tekkeks uriini retentsiooni tõttu),
- kuseteede stenoos või koolik,
- sapiteede haigus,
- obstruktiivne ja põletikuline soolte haigus,
- feokromotsütoom,
- pankreatiit,
- raske neerufunktsiooni häire,
- raske maksafunktsiooni kahjustus,
- hüpötüreoidism,
- epilepsia või suurenenud krambivalmidus.

Vältimaks toimeaine vabanemise halvenemist kapslis olevatest toimeainet prolongeeritult vabastavatest graanulitest, tuleb kapslid neelata tervelt ning neid ei tohi purustada, närida või jahvatada. Purustatud, näritud või jahvatatud graanulite manustamisel vabaneb toimeaine kiiresti ja imenduv morfiini annus võib olla surmav (vt lõik 4.9)

Alkoholi ja MXL'i samaaegne kasutamine võib suurendada MXL'i kõrvaltoimeid; samaaegset kasutamist tuleks vältida.

MXL 30/120 mg kapslid on ainult suukaudseks manustamiseks. Tulenevalt abiainetest (eriti talgist), võib MXL 30/120 parenteraalne kasutamine põhjustada tõsiseid, potentsiaalselt letaalseid kõrvaltoimeid (nt kopsu granuloom).

Kõige suurem oht opiidide üleannustamisel on hingamise pärssimine.

Pikaajalisel kasutamisel võib patsiendil kujuneda ravimtaluvus ja kontrolli säilitamiseks valu üle võivad olla vajalikud progresseeruvalt suuremad annused. MXL 30/120 mg pikaajaline kasutamine võib põhjustada ravimtaluvuse teket koos vajadusega suuremate annuste järele soovitud analgeetilise toime saavutamiseks. MXL 30/120 mg krooniline 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 opiidid, võib ka morfiini puhul esineda kuritarvitamist ja seetõttu võivad latentse või avaldunud sõltuvushäirega isikud seda tahtlikult kuritarvitada. Opioidanalgeetikumide, ka MXL 30/120 mg suhtes võib kujuneda psühholoogiline sõltuvus.

MXL 30/120 mg tuleb seetõttu erilise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis alkoholi või ravimite kuritarvitamine.

MXL 30/120 mg 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 MXL 30/120 mg annuse suurendamisele. Vajalikuks võib osutada opioidi annuse vähendamise 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).

MXL 30/120 mg kasutamine võib dopingukontrollis anda positiivseid analüüsitulemusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Selle ravimi puhul tuleb arvestada järgmiste koostoimetega:

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, hüpoteensiooni või isegi kooma võimalusele.

Alkohol võib tugevdada MXL'i 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. Morfiini ei tohi manustada koos monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega või varem kui 2 nädalat pärast ravi lõpetamist.

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 kontratseptsiooni 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			Ülitundlikkus			Anafülaktiline ja anafülaktoidne reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired					Antidiureetilise hormooni väärasekretsiooni sündroom (SIADH; peamiseks sümptomiks hüponatreemia)	
Psühhiaatrilised häired		Muutused aktiivsuses (reeglina vähenenud aktiivsus, kuid ka psühhomotoorne hüperaktiivsus), unetus, segasusseisund	Ärritus, eufooria, hallutsinatsioonid, tujumuutused			Mõtlemishäired, ravimsoõltuvus, düsfooria
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus, tahtmatud lihaskontraktsioonid,	Krambid, hüpertoonia, paresteesia,		Teemor, allodüünia,	Sedatsioon (annusest sõltuv), hüperalgeesia (vt

		unisus	minestus			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 (pikaajalise ravi korral), iiveldus	Oksendamine (eriti ravi alguses), kõhuvalu, anoreksia, suukuivus	Soolesulgus, maitsetundlikkuse muutused, düspepsia	Kõhunäärme ensüümide aktiivsuse tõus või pankreatiit	Hammaste kahjustused, kuigi seos morfiin-raviga ei ole kindel	
Maksa ja sapiteede häired			Maksaensüümide aktiivsuse tõus			Sapikoolikud
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Liighigistamine, lööve	Urtikaaria			
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused					Lihasjäikus	
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipeetus	Neerukoolik		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired						Amenorröa, vähenenud libiido, ereksioonihäired
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 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 suurusel, 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. Skeetilihased lõõgastuvad, mõnikord tekivad generaliseerunud krampid, eriti lastel. Surma põhjustab tavaliselt hingamispuudulikkus või tüsistused nagu kopsuturse.

Mürgistuse ravi

Teadvusetutele hingamispeetusega patsientidele on näidustatud ventileerimine, intubatsioon ja opiooni antagonisti 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: opioidid, ATC-kood: N02AA01.

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

Tsentraalsed toimed

Morfiinil on analgeetiline, köhavastane, 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-hüpofüüsi 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.

Võrdlev biosaadavuse uuring (avatud risturing), mis viidi 1994. aastal läbi 23. tervel vabatahtlikul mehel (vanuses 19...38 eluaastat) näitas pärast MST Continus 60 mg toimeainet prolungeeritult vabastava kapsli (vastab 60 mg morfiinsulfaadile), võrrelduna võrdluspreparaadi MST 30 mg Mundipharma'ga (toimeainet prolungeeritult vabastav tablett), ühekordset suukaudset manustamist järgmisi väärtusi:

	MST Continus 60 mg peale sööki	MST Continus 60 mg tühja kõhuga	MST 30 mg Mundipharma tühja kõhuga
C max [ng/ml] (aritmeetiline keskmine ja dispersioon)	9,1 (4,5 –19,4)	12,6 (6,1 –24,6)	12,2 (6,9 –21,9)
C max [ng/ml] (geomeetriline keskmine ja dispersiooni koefitsent)	8,6±1,41	11,9±1,43	11,6±1,41
t max [h] (aritmeetiline keskmine ja dispersioon)	7,4 (2,5 –18,0)	3,9 (2,0 –6,0)	1,8 (0,5 –3,0)
AUC 0–tlast [ng/ml x h] (aritmeetiline keskmine ja dispersioon)	178,0 (95,0 – 305,8)	196,1 (108,9 –292,1)	99,8 (49,7–161,8)
AUC 0–tlast [ng/ml x h] (geomeetriline keskmine ja dispersiooni koefitsent)	168,4±1,4	188,0±1,35	95,3±1,37

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% muutmata 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 mikrotuuma analüüsil ning kromosoomide aberratsiooni indutseerimisest hiire spermatosoidides 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 spermatosoidide tootmise pärssumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdrogeenitud taimeõli, makrogool 6000, talk, magneesiumstearaat.

Kapsli kest: želatiin (sisaldab naatriumdodetsüülsulfaati).

Samuti on kasutatud järgmisi värvaineid:

30 mg kapslid: indigokarmiin (E132), titaandioksiid (E171).

120 mg kapslid: indigokarmiin (E132), titaandioksiid (E171), raudoksiid (E172).

Trükiärv: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. Polüetüleenkorgiga suletud polüpropüleenpakend.

2. PVdC-kihiga (≥ 40 gsm) kaetud PVC (250 μ m) blisterpakend alumiiniumfooliumis. Blisterpakendid on paigutatud kartongkarpidesse.

30 mg kapslid: Igas karbis on 10, 14, 28 või 30 kapslit.

120 mg kapslid: Igas karbis on 10, 14, 28 või 30 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

30 mg kapslid: 266599

120 mg kapslid: 266299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.1999/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014