

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MORFİA 15 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 15.00 mg morfin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, tek tarafı çentikli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MORFİA, bir opioid analjeziğin uygun olduğu orta ila şiddetli akut ve kronik ağrının dindirilmesi için endike bir opioid agonistidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Dozajın Bireyselleştirilmesi

Herhangi bir opioid tıbbi ürünü ile olduğu gibi, her hasta için dozlama rejimi hastanın geçmiş analjezik tedavisi deneyimini hesaba katarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Morfin sülfat başlangıç dozunun seçiminde, aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

- Toplam günlük doz, potens ve hastanın geçmişte almış olduğu opioidin spesifik özellikleri;
- İhtiyaç duyulan eşdeğer morfin sülfat dozunun hesaplanması için kullanılan nisbi potens tahmininin güvenilirliği;
- Hastanın opioid toleransı derecesi;
- Hastanın genel durumu ve tıbbi durumu;
- Eşzamanlı ilaçlar;
- Hastanın ağrısının tipi ve şiddeti;
- Geçmişe ait bir kötüye kullanım, bağımlılık veya amacından sapma öyküsü de dahil olmak üzere kötüye kullanım, bağımlılık veya amacından sapma için risk faktörleri.

Dolayısıyla, aşağıdaki dozlama önerileri yalnızca her bireysel hastanın ağrı yönetiminde zaman içinde gerçekte alınan bir seri klinik karara yönelik önerilen yaklaşımlar olarak kabul edilebilir.

Morfin sülfat alan hastanın sürekli olarak yeniden değerlendirilmesi, özellikle ağrı kontrolünün idamesine ve tedavi ile ilişkili yan etkilerin nisbi insidasına dikkat edilmek suretiyle önemlidir.

Özellikle kanserle ilgili olmayan ağrıya yönelik olmak üzere kronik tedavi sırasında, opioid analjezik kullanımına duyulan devamlı ihtiyaç periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

İlk titrasyon da dahil olmak üzere analjezi gereksinimlerinin değiştiği dönemler boyunca, hekim, sağlık bakım ekibinin diğer üyeleri, hasta ve bakıcı/aile arasında sık temas önerilir.

Daha önce hiç opioid almamış hastalarda terapiye başlanması:

Daha önce hiç opioid analjezikleri almamış hastalarda MORFİA tedavisine 15 mg veya 30 mg'lik yitiliklerde tabletler kullanılarak aşağıdaki dozlama aralığında başlanmalıdır:

MORFİA Tabletler: Ağrı için gerektiğinde her 4 saatte bir 15 ila 30 mg.

Doz bireysel olarak hastanın ilk MORFİA dozuna verdiği yanıtı göre titre edilmelidir. Hasta tarafından morfinin tolerabilitesi ve ağrı şiddetindeki iyileşme hesaba katılarak doz kabul edilebilir bir analjezi düzeyine ayarlanmalıdır.

Oral morfin sülfata geçiş:

Opioid ilaçların ve opioid formülasyonlarının potensinde hastalar arası değişkenlik gözlenmektedir. Dolayısıyla, toplam günlük morfin sülfat dozu belirlenirken konservatif bir yaklaşımın benimsenmesi önerilir. Bir hastanın 24 saatlik oral morfin sülfat dozunun olduğundan az değerlendirilmesi ve kurtarma ilacının hazır bulundurulması 24 saatlik oral morfin sülfat dozunun olduğundan fazla değerlendirilmesinden ve bir doz aşımı advers olay deneyiminin yönetilmesinden daha iyidir.

Opioid geçişlerine ilişkin aşağıdaki genel noktalar dikkate alınmalıdır.

Parenteral morfinden oral morfin sülfata geçiş:

Parenteral morfinden oral morfin sülfata geçiş için, 1 mg parenteral morfine eşdeğer ağrı hafiflemesinin sağlanması için 3 ila 6 mg oral morfin sülfat gerekebilir.

Parenteral Oral morfin dışı opioidlerden oral morfin sülfata geçiş:

Hastaları diğer opioidlerden morfin sülfata geçirirken, yakın gözlem ve hastanın morfin sülfata verdiği yanıtı göre dozaj ayarlaması zorunludur. Hekimlerin ve diğer sağlık bakım uzmanlarının, geçiş oranlarının yalnızca yaklaşık olduğunu akıllarında tutarak yayınlanmış ilgili potens bilgilerini referans almaları önerilir.

Kontrollü salımlı oral morfinden oral morfin sülfata geçiş:

Belirli bir doz için, aynı toplam morfin sülfat miktarı morfin sülfat tabletlerinde, morfin sülfat oral çözeltisinde ve kontrollü salımlı ve uzamış salımlı morfin kapsüllerde mevcuttur. Kontrollü salımlı tabletlerden veya uzamış salımlı tabletlerden morfin sülfat salımının uzaması daha kısa etkili morfin sülfat ürünlerine göre azalmış maksimum ve artmış minimum plazma morfin sülfat konsantrasyonları ile sonuçlanmaktadır. Oral çözeltiden veya hızlı salımlı tabletlerden aynı toplam

günlük kontrollü salımlı tablet veya uzamış salımlı tablet dozuna geçiş yapılması pik serum düzeylerinde aşırı sedasyona yol açabilir. Dolayısıyla, yakın gözlem ile dozaj ayarlaması gereklidir.

Terapinin sürdürülmesi:

Morfin sülfat alan hastanın sürekli olarak yeniden değerlendirilmesi, özellikle ağrı kontrolünün idamesine ve tedavi ile ilişkili yan etkilerin nisbi insidansına dikkat edilmek suretiyle önemlidir. Eğer ağrı düzeyi artarsa, ağrı düzeyinin azaltılması için doz yukarıda açıklanan şekilde ayarlanırken, artmış ağrının nedeninin tanımlanması için her türlü çaba sarf edilmelidir. Özellikle kanserle ilgili olmayan ağrıya (veya diğer terminal hastalıklar ile ilişkili ağrıya) yönelik olmak üzere kronik tedavi sırasında, opioid analjezik kullanımına duyulan devamlı ihtiyaç periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Terapinin kesilmesi:

Hasta artık morfin sülfat tedavisine ihtiyaç duymadığında, fiziksel bağımlılık gösteren hastalarda geri çekme belirtilerinin ve semptomlarının önlenmesi için doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.

Uygulama şekli:

Tablet ağızdan alınmalıdır, bir bardak su ile tam olarak yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Morfin sülfat farmakokinetiğinin siroz hastalarında anlamlı olarak değiştiği bildirilmiştir. Klerensin yarı ömürde artışa karşılık gelen bir şekilde azaldığı bulunmuştur. M3G ve M6G'nin morfine EAA (Eğri altındaki alan) oranları da azalmış metabolik aktiviteyi gösterecek şekilde bu gönüllülerde azalmıştır. Bu hastalarda Morfin sülfata daha düşük dozlarda dikkatlice başlanmalıdır ve yan etkilere yönelik dikkatli bir takip eşliğinde doz yavaşça titre edilmelidir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler.).

Böbrek yetmezliği:

Morfin sülfat farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan hastalarda değişmektedir. Klerens azalmaktadır ve M3G ve M6G metabolitleri normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre böbrek yetmezliği olan hastalarda çok daha yüksek plazma düzeylerinde birikim gösterebilir. Bu hastalarda morfin sülfata daha düşük dozlarda dikkatlice başlanmalıdır ve yan etkilere yönelik dikkatli bir takip eşliğinde doz yavaşça titre edilmelidir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler.).

Pediyatrik popülasyon:

Onsekiz yaş altı pediyatrik hastalarda MORFİA tabletlerin güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) morfin sülfata karşı artmış duyarlılık sergileyebilirler. Genel olarak, daha yüksek azalmış karaciğer, böbrek ya da kalp fonksiyonu ve eşzamanlı başka bir hastalık ya da başka bir ilaç tedavisi olasılığını en aza indirmek üzere, doz aralığının alt sınırından başlanmak suretiyle yaşlı bir hastaya yönelik doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

Cinsiyet:

Literatürde kadınlara karşı erkeklerde daha fazla ameliyat sonrası morfin sülfat tüketimine dair kanıtlar saptanırken, analjezik sonuçlarında ve farmakokinetik parametrelerde klinik açıdan anlamlı farklar tutarlı olarak gösterilmemiştir. Bazı çalışmalar erkeklere karşı kadınlarda solunumsal depresyon da dahil olmak üzere morfin sülfatın advers etkilerine karşı artmış duyarlılık göstermiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Morfine, morfin tuzlarına veya ürünün herhangi bir bileşenine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Resüsitasyon ekipmanı olmadığında solunum depresyonu yaşayan hastalarda
- Akut veya ağır bronşiyal astımı veya hiperkarbisi olan hastalarda
- Paralitik ileus görülen veya şüphesi altında bulunan hastada morfin sülfat kontrendikedir.
- Gecikmiş mide boşalması yaşayan hastalarda
- Obstrüksif solunum yolu hastalığında
- Akut alkolizmde
- Kafa yaralanmaları ve intrakraniyal basıncın artmasına neden olan şartlarda
- Kronik akciğer yetmezliğine bağlı kalp yetmezliği olan hastalarda

Operasyon öncesi ya da operasyon sonrası ilk 24 saat kullanımı önerilmez.

Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez.

Mono amino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile eşzamanlı ve MAOI kullanımının kesilmesinden sonraki iki hafta içinde kullanımı önerilmez.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bazı hastalarda destekleyici parenteral morfin gerekebilir. Ancak toplam morfin dozu göz ardı edilmemelidir.

Solunum depresyonu

Solunum depresyonu MORFIA'nın birincil riskidir. Solunum depresyonu, orta düzeyde terapötik dozların bile pulmoner ventilasyonu anlamlı olarak azaltabileceği, hipoksinin, hiperkapninin veya üst havayolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği durumların bulunduğu hastalarda ve yaşlılarda veya özürlü hastalarda daha sık meydana gelmektedir.

MORFİA kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve cor pulmonale olan hastalarda ve solunum rezervi önemli düzeyde azalmış olan (örn., ağır kifoskolyoz), hipoksi, hiperkapni veya önceden mevcut olan solunum depresyonu sergileyen hastalarda tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır. Bu tip hastalarda, MORFİA'nın olağan terapötik dozları bile havayolu direncini arttırabilir ve solunumun apne noktasına gelmesini azaltabilir. Bu tip hastalarda alternatif opioid dışı analjezikler düşünülmelidir ve MORFİA yalnızca en düşük etkin dozda dikkatli tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır.

Operasyon sonrası kullanım

MORFİA, cerrahi operasyon sonrası ağrıyı dindirmek için verildiğinde; operasyondan sonra ilk 24 saat içinde kullanımı önerilmez. Bu periyodu takiben; doz hekimin kontrolünde olmalıdır.

MORFİA, cerrahi operasyon sonrası dikkatle kullanılmalıdır (bütün morfin preparatları gibi), fakat abdominal cerrahi operasyonlarda özellikle dikkat edilmelidir. Gastrik motilite geri döndürülmeli ve korunmalıdır.

Opioidlerin yanlış kullanımı, kötüye kullanımı ve saptırılması

Morfin gerek yasal gerekse yasadışı olmak üzere diğer opioid agonistleri ile benzer şekilde kötüye kullanılabilir. Bu durum, MORFİA'nın reçetelenmesi veya dağıtılması halinde, hekimin veya eczacının artmış bir yanlış kullanım, kötüye kullanım veya amacından sapmış kullanım konusunda endişe duyduğu durumlarda düşünülmelidir.

MORFİA ürün ezilerek, çiğnenerek, burundan çekilerek veya enjekte edilerek kötüye kullanılabilir. Bu uygulamalar kötüye kullanan kişilerde doz aşımı ve ölüm ile sonuçlanabilecek anlamlı bir risk oluşturmaktadır.

Genelde, opioidler aniden kesilmek yerine kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.

Alkol ve ilaçların suistimali arasında etkileşimler

MORFİA'nın alkol, diğer opioidler veya merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olan yasadışı ilaçlar ile birlikte kullanıldığında aditif etkiler göstermesi beklenebilir çünkü solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon, koma veya ölüm meydana gelebilir.

Kafa yaralanması ve artmış intrakraniyal basınçta kullanım

Kafa yaralanması, intrakraniyal lezyonlar veya intrakraniyal basınçta önceden varolan bir artışın gözlemlendiği durumlarda, MORFİA'nın olası solunum baskılayıcı etkileri ve beyin omurilik sıvısı basıncını yükseltebilme potansiyeli (CO₂ tutulumu sonrası vazodilatasyondan kaynaklanan) belirgin düzeyde şiddetlenebilir. Ayrıca, MORFİA kafa yaralanmaları olan hastalarda intrakraniyal basınçta daha fazla artışa dair nörolojik belirtileri gölgeleyebilecek şekilde pupillar yanıt ve bilinç üzerine etkiler gösterebilir.

Hipotansif etki

MORFİA fenotiyazinler veya genel anestetikler gibi ilaçların eşzamanlı uygulaması veya bir kan hacmi deplesyonu ile kan basıncının korunmasının halihazırda baskılanmış olduğu bir bireyde ağır hipotansiyona neden olabilir. MORFİA ambülatuvar hastalarda ortostatik hipotansiyona ve senkopa neden olabilir.

Dolaşımsal şoktaki hastalara MORFİA dikkatlice uygulanmalıdır çünkü ilacın neden olduğu vazodilatasyon kalp debisinde ve kan basıncında azalmaya neden olabilir.

Gastrointestinal etkiler

MORFİA özellikle paralitik ileus başta olmak üzere gastrointestinal obstrüksiyonu olan hastalara uygulanmamalıdır çünkü morfin sülfat gastrointestinal kanalda propulsif peristaltik dalgaları azaltmakta obstrüksiyon süresini uzatabilmektedir.

MORFİA uygulaması akut abdominal rahatsızlığı olan hastalarda tanıyı veya klinik seyri gizleyebilir.

Pankreatik/biliyer hastalıkta kullanım

Akut pankreatit de dahil olmak üzere, MORFİA safra kanalı hastalığı olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır çünkü MORFİA Oddi sfinkterinin spazmına neden olabilir ve safra ve pankreas sekresyonlarını azaltabilir.

Özel risk grupları

MORFİA ağır böbrek veya karaciğer bozukluğu, Addison hastalığı, hipotiroidizmi, prostat hipertrofisi veya üretra striktürü olan hastalarda ve yaşlılarda veya özürlü hastalarda dikkatli ve azaltılmış dozajlarda kullanılmalıdır.

MSS depresyonu, toksik psikoza, akut alkolizmi ve delirium tremensi olan hastalara MORFİA uygulaması dikkatlice yapılmalıdır.

Tüm opioidler konvülfik bozuklukları olan hastalarda konvülsiyonları şiddetlendirebilir ve tüm opioidler bazı klinik koşullarda nöbetleri indükleyebilir veya şiddetlendirebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MSS depresanları

Sedatifler, hipnotikler, genel anestetikler, antiemetikler, fenotiyazinler veya diğer sakinleştiriciler veya alkol gibi diğer merkezi sinir sistemi (MSS) baskılayıcıları solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon veya koma riskini arttırmaktadır. Bu ajanları alan hastalarda MORFİA dikkatli ve azaltılmış dozajlarda kullanılmalıdır.

Kas gevşeticiler

MORFİA iskelet kas gevşeticilerinin nöromusküler sistemi bloke edici etkisini artırabilir ve daha yüksek derecede solunumsal depresyon oluşmasına neden olabilir.

Kombine agonist/antagonist opioid analjezikler

Kombine agonist/antagonist opioid analjezikler (yani, pentazosin, nalbufin ve

butorfanol) MORFİA gibi saf bir opioid agonist analjezik ile tedavi almış olan veya almakta olan hastalara uygulanmamalıdır. Bu hastalarda, kombine agonist/antagonist opioid analjezikler analjezik etkiyi azaltabilir ve/veya geri çekilme semptomlarını hızlandırabilir.

Simetidin

Morfin sülfat ve simetidin eşzamanlı kullanımının izole bir raporda apneyi, konfüzyonu ve kas seğirmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Artmış solunum ve MSS depresyonu olan hastalar MORFİA ile eşzamanlı olarak simetidin aldıklarında takip edilmelidirler.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'lar)

MAOI'lar MORFİA'nın etkisini belirgin derecede güçlendirmektedir. MAOI'lar ile tedavinin kesilmesinden sonra MORFİA ile tedaviye başlamadan önce en az 14 gün beklenmelidir.

Antikolinerjikler

Antikolinerjikler veya antikolinerjik etkiye sahip diğer ilaçlar opioid analjezikler ile eşzamanlı olarak kullanıldıklarında parolitik ileusa yol açabilecek şekilde artmış idrar tutulumu ve/veya ağır kabızlık riskine sebebiyet verebilirler.

P-Glikoprotein (PGP) inhibitörleri

Yayınlanmış raporlara dayalı olarak, PGP inhibitörleri (örn., kinidin) morfin sülfat emilimini/maruziyetini yaklaşık iki kat arttırabilir. Dolayısıyla, MORFİA PGP inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Antihertansifler

Morfin antihertansif ilaçların etkilerini potansiyelize eder.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon):

Morfinin üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan hastalarda morfin tedavisi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda kronik *in utero* morfin maruziyetine ilişkin kontrollü çalışmalar yürütülmemiştir. Kronik olarak opioid almış olan annelerden doğan bebekler geri çekme semptomları, beyin hacminde geri dönüşümlü azalma, küçük boyut, CO₂'ye ventilasyon yanıtında azalma ve artmış ani bebek ölümü sendromu riski sergileyebilir. Morfin sülfat gebe bir kadında yalnızca opioid ile analjeziye duyulan ihtiyaç fetüs üzerine oluşabilecek potansiyel risklere göre açıkça ağır bastığında

kullanılmalıdır.

Opioidler plasentayı geçmektedir ve yeni doğanlarda solunum depresyonuna ve psiko-fizyolojik etkilere neden olabilir. Morfin sülfatın doğum sancısı sırasında ve hemen öncesinde kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Bazen opioid analjezikler rahim kasılmalarının gücünü, süresini ve sıklığını geçici olarak azaltan eylemler ile doğum sancılarını uzatabilir. Bununla birlikte, bu etki tutarlı değildir ve doğum sancılarını kısaltma eğilimi gösteren artmış bir servikal dilatasyon oranı ile gölgelenebilir. Anneleri solunumsal depresyon belirtileri nedeniyle doğum sancuları sırasında opioid analjezikler alan yeni doğanlar yakından izlenmelidir. Yeni doğanda opioid ile indüklenen solunum depresyonunun geri döndürülmesi için nalokson gibi spesifik bir opioid antagonisti hazır bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Morfin anne sütüne düşük düzeylerde geçer. Bebeğe geçen morfin miktarı annenin plazma konsantrasyonuna, bebek tarafından alınan süt miktarına ve ilk geçiş metabolizması boyutuna bağlıdır. Anneye uygulanan MORFIA'nın kesilmesi üzerine anne sütü alan bebeklerde morfinden kaynaklanan solunum depresyonu, sedasyon ve olasılıkla geri çekme semptomları gibi ciddi advers reaksiyonları görülebilir. Bu nedenle hastanın risk/yarar zarar durumu hesaba katılarak; emzirme veya ilaç kesilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Morfinin hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarar verip vermediği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Morfinin doğurganlığı bozma potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik hiçbir resmi klinik dışı çalışma yürütülmemiştir (Bkz 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastaların morfin sülfatın araba kullanma veya makine çalıştırma gibi potansiyel olarak tehlikeli aktiviteleri yapmak için gereken mental ve/veya fiziksel yetileri bozabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar diğer opioidler, fenotiyazinler, sedatif/hipnotikler ve alkol de dahil olmak üzere diğer MSS depresanları ile morfin sülfatın potansiyel kombine etkileri konusunda uyarılmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.5.).

4.8 İstenmeyen etkiler

Morfin sülfat kullanımı ile ilişkili ciddi advers reaksiyonlar şunlardır: Solunum depresyonu, apne ve daha az boyutta, dolaşımsal depresyon, solunum durması, şok ve kalp durması.

Fiziksel bağımlılık ve tolerans kronik opioid tedavisi sırasında olağandır. Opioid yoksunluğu veya geri çekilme sendromu huzursuzluk, lakrimasyon, rinore, esneme, terleme, üşüme, miyalji ve midriyazis gibi belirtilerin bazıları veya tümü ile karakterizedir. İritabilite, anksiyete, sırt ağrısı, eklem ağrısı, güçsüzlük, karın krampları, uykusuzluk, bulantı, anoreksia, kusma, ishal veya artmış kan basıncı,

solunum hızı veya kalp hızı gibi başka semptomlar da gelişebilir.

Genelde, opioidler aniden kesilmek yerine kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Morfin sülfat ile tedaviye başlandığında görülen yaygın advers reaksiyonlar doza bağımlıdır ve opioid ile ilgili tipik yan etkilerdir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipogonadizm

Bilinmiyor: Hipotermi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Ödem, kilo kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Duygudurum bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uykululuk, ağız kuruluğu

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, sedasyon, terleme

Yaygın olmayan: Anormal rüyalar, anormal yürüyüş, ajitasyon, amnezi, anksiyete, ataksi, konfüzyon, konvülsiyonlar, koma, deliryum, depresyon, öfori, halüsinasyonlar, letarji, sinirlilik, anormal düşünceler, tremor, vazodilatasyon, vertigo, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Ambliopi, göz ağrısı, miyozis

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, çarpıntı, senkop, taşikardi, ortostatik hipotansiyon

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hıçkırık, hipovekilasyon, ses değişimi

Bilinmiyor: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Kabızlık, bulantı.

Yaygın: Kusma, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Biliyer ağrı, dispepsi, disfaji, gastroenterit, anormal karaciğer fonksiyonu testleri, rektal bozukluk, susuzluk, tat alma değişikliği

Bilinmiyor: Paralitik ileus

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt kuruluğu, ürtiker, kaşıntı, yüzde kızarma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: İskelet kas sertliği, azalmış kemik mineral yoğunluğu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Disüri, oligüri, idrar tutulumu veya rezistansı, anti-diüretik etki

Ürogenital sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Anormal ejakülasyon, iktidarsızlık, azalmış libido, amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Malazi, geri çekilme sendromu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Morfin ile akut doz aşımı solunum depresyonu (solunum hızında ve/veya tidal hacimde bir azalma, Cheyne-Stokes solunumu, siyanoz), stupora veya komaya ilerleme gösteren aşırı uykululuk, iskelet kas gevşekliği, soğuk ve ıslak cilt, gözbebeği konstriksiyonu ve bazı olgularda, akciğer ödemi, bradikardi, hipotansiyon, kalp durması ve ölüm ile kendini göstermektedir.

Morfin tam karanlıkta bile miyozise neden olabilir. Toplu iğne başı büyüklüğünde gözbebekleri opioid doz aşımının bir belirtisidir ancak patognomonik değildir (örn., hemorajik veya iskemik kökenli pontin lezyonlar benzer bulgulara neden olabilir). Miyozisten ziyade belirgin midriyazis doz aşımı durumlarında hipoksi ile görülebilir.

Tedavi

Havayolu açıklığının yeniden sağlanmasına ve destekli veya kontrollü ventilasyonuna sağlanmasına öncelikle dikkat edilmelidir. Belirtilen şekilde doz aşımına eşlik eden pulmoner ödem ve dolaşım şok yönetiminde destekleyici önlemlere (oksijen ve vazopresörler gibi) başvurulmalıdır. Kalp durması veya

aritmiler kalp masajı veya defibrilasyon gerektirebilir.

Nalokson, opioid doz aşımından kaynaklanan solunum depresyonunun spesifik bir antidotu olan saf bir opioid antagonistidir. Geri dönüşüm süresinin MORFİA'nın etki süresinden daha kısa olması beklendiğinden, spontan solunum güvenilir şekilde yeniden sağlanana kadar hasta dikkatlice takip edilmelidir. Eğer opioid antagonistlerine verilen yanıt suboptimal ise veya yalnızca kısa süreli ise, ürünün üreticisinin talimatına uygun olarak ilave antagonist uygulanmalıdır.

MORFİA doz aşımına ikincil klinik açıdan anlamlı solunumsal veya dolaşımsal depresyon olmaması halinde opioid antagonistleri uygulanmamalıdır. Bu tip ajanlar MORFİA'ya fiziksel bağımlılığı olduğu bilinen veya bundan şüphelenilen kişilere dikkatlice uygulanmalıdır. Bu tip olgularda, opioid etkilerinin aniden veya tamamen tersine dönmesi akut bir yoksunluk sendromunu hızlandırabilir.

Opioidlere fiziksel bağımlılığı olan bir bireyse, antagonistin olağan dozunun uygulanması bir akut geri çekilme sendromunu hızlandıracaktır. Yaşanılan geri çekilme semptomlarının şiddeti fiziksel bağımlılığın derecesine ve uygulanan antagonistin dozuna bağlı olacaktır. Bir opioid antagonisti yalnızca bu tip bir tedaviye açıkça ihtiyaç duyan olgular için kullanılmalıdır. Eğer fiziksel bağımlılığı olan hastada ciddi solunum depresyonunun tedavisi gerekiyorsa, antagonistin uygulanmasına dikkatlice başlanmalıdır ve olağan dozlardan daha küçük dozlar ile titre edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal opium alkaloidleri

ATC kodu: N02AA01

Morfin sülfat konsantrasyonları özellikle geçmişte opioidler ile tedavi edilen hastalarda analjezik yanıtı öngördürmemektedir. Minimum etkin konsantrasyon geniş çapta farklılık göstermektedir ve geçmişte opioid kullanımı boyutu, yaş ve genel tıbbi durum gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Tolerans gösteren hastalarda etkin dozlar daha önce hiç opioid almamış hastalardakinden anlamlı olarak daha yüksek olabilir.

Etki mekanizması:

Saf bir opioid agonisti olan morfin sülfat mu reseptörü için nispeten seçicidir ancak daha yüksek dozlarda başka opioid reseptörleri ile etkileşebilir. Analjeziye ek olarak, morfin sülfatın oldukça yaygın etkileri arasında sersemleme, duygudurum değişimleri, solunumsal depresyon, azalmış gastrointestinal hareketlilik, bulantı, kusma ve endokrin ve otonom sinir sistemi değişiklikleri yer almaktadır.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) üzerindeki etkileri

Morfin sülfatın başlıca terapötik etkisi analjezidir. Morfin sülfatın diğer terapötik etkileri arasında anksiyoliz, öfori ve gevşeme hisleri yer almaktadır. Analjezik etkinin kesin mekanizması bilinmemesine rağmen, morfin sülfat benzer aktiviteye sahip endojen bileşikler ve spesifik MSS opiat reseptörleri beyin ve omurilik genelinde tanımlanmıştır ve bunların analjezik etkilerin dışavurumunda ve algılanmasındaki rol

oynaması olasıdır. Diğer opioidler ile ortak olarak, morfin sülfat kısmen beyin kökündeki solunum merkezleri üzerine doğrudan bir etki ile solunumsal depresyona neden olmaktadır. Morfin sülfat ve ilgili opioidler medulladaki öksürük merkezi üzerine doğrudan etki ile öksürük refleksini baskılamaktadır. Morfin sülfat tam karanlıkta bile miyozise neden olmaktadır.

Gastrointestinal kanal ve diğer düz kaslar üzerine etkiler

Mide, safra ve pankreas sekresyonları morfin sülfatın etkisi ile azalmaktadır. Morfin sülfat hareketlilikte bir azalmaya neden olmakta ve mide antrumunda ve duodenumda tonus artışı ile ilişkilendirilmektedir. İnce barsakta gıdaların sindirimi gecikmektedir ve propulsif kasılmalar azalmaktadır. Kolonda propulsif peristaltik dalgalar azalırken, tonus spazm noktasına gelecek kadar artmaktadır. Nihai sonuç kabızlık olabilir. Morfin sülfat Oddi sfinkterinin spazmının bir sonucu olarak safra kanalı basıncında belirgin bir azalmaya neden olabilir. Ayrıca, morfin sülfat mesane sfinkterinin spazmına da neden olabilir.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

Terapötik dozlarda, morfin sülfat çoğunlukla kardiyovasküler sistem üzerine majör etkiler göstermemektedir. Morfin sülfat ortostatik hipotansiyon ve bayılma ile sonuçlanabilen periferik vazodilatasyona neden olmaktadır. Opioid ile indüklenen hipotansiyonda rol alabilen histamin salımı gözlenebilir. Histamin salımı ve/veya periferik vazodilatasyon tablosu kaşıntıyı, kızarmayı, kırmızı gözleri ve terlemeyi içerebilir.

Endokrin sistemi

Opioid agonistlerinin hormon sekresyonu üzerine çeşitli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Opioidler insanlarda ACTH, kortizol ve lüteinize edici hormon (LH) sekresyonunu inhibe etmektedir. Opioidler ayrıca insanlarda ve sıçanlar ve köpekler gibi diğer türlerde prolaktin, büyüme hormonu (GH) sekresyonunu ve pankreastan insülin ve glukagon sekresyonunu da uyarmaktadır. Tiroid uyarıcı hormonun (TSH) opioidler tarafından hem inhibe edildiği hem de uyarıldığı gösterilmiştir.

Bağışıklık sistemi

Opioidlerin *in vitro* ortamda ve hayvan modellerinde immün sistemin bileşenleri üzerine çeşitli etkiler gösterdiği ortaya koyulmuştur. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Morfin sülfat maksimum analjezik etki uygulamadan 60 dakika sonra meydana gelmek suretiyle gastrointestinal kanaldan yaklaşık üçte iki oranında emilmektedir. Morfin sülfatın oral biyoyararlanımı %40'ın altındadır ve yoğun pre-sistemik metabolizmaya bağlı büyük bireyler arası farklar göstermektedir.

Dağılım

Bir kez emildikten sonra, morfin sülfat iskelet kasına, böbreklere, karaciğere, barsak kanalına, akciğerlere, dalağa ve beyne dağılmaktadır. Birincil etki bölgesi MSS olmasına karşın, yalnızca küçük miktarlar kan beyin bariyerini aşmaktadır. Morfin sülfat ayrıca plasenta membranlarından geçmektedir ve anne sütünde saptanmıştır. Morfin sülfat dağılım hacmi yaklaşık 1 ila 6 L/kg'dir ve morfin sülfat %20 ila 35 oranında plazma proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon

Morfin sülfat için majör detoksifikasyon yolu, ya glukuronidler üretecek şekilde D-glukuronik asit ile veya morfin-3-eteral sülfat üretecek şekilde sülfürik asit ile konjüstasyondur. morfin sülfatın küçük bir kısmı (%5'ten az) demetile olurken, gerçekte tüm morfin sülfatın karaciğer metabolizması ile 3- ve 6-glukuronid metabolitlerine dönüşmektedir (M3G ve M6G; sırasıyla yaklaşık %50 ve %15). M6G'nin analjezik aktiviteye sahip olması ile birlikte kan beyin bariyerinden yetersiz bir geçiş göstermesine karşılık, M3G anlamlı analjezik aktiviteye sahip değildir.

Eliminasyon

Morfin sülfat esas olarak M3G şeklinde böbrek yoluyla atılmak üzere, bir morfin sülfat dozunun çoğu idrarla M3G ve M6G olarak atılmaktadır. Dozun yaklaşık %10'u idrarda değişmeden atılır. Minör enterohepatik geri dönüşüm ile, az miktarda glukuronid konjügatı safra ile atılmaktadır. Uygulanan morfin sülfatın %7 ila 10'u dışkı ile atılmaktadır.

Ortalama erişkin plazma klirensi yaklaşık 20 ila 30 mL/dak/kg'dir. IV uygulamadan sonra morfin sülfatın etkin terminal yarı ömrü yaklaşık 2 saat olarak bildirilmektedir. Daha uzun plazma örnekleme sürelerini içeren bazı çalışmalarda, morfin sülfatın yaklaşık 15 saatlik daha uzun terminal yarı ömrü bildirilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez

Morfin sülfatın karsinogenik potansiyelini değerlendirmek için hayvan çalışmaları yürütülmemiştir.

Mutajenez

Morfinin mutajenik potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik hiçbir resmi çalışma yürütülmemiştir. Yayınlanmış literatürde, morfinin insan T hücrelerinde DNA fragmentasyonunu arttırmak suretiyle *in vitro* ortamda mutajenik olduğu bulunmuştur. Morfinin fare spermatidlerinde ve murin lenfositlerinde kromozom anormalliklerinin indüksiyonu açısından pozitif olduğu ve *in vivo* fare mikronükleus analizinde mutajenik olduğu bildirilmiştir. Mekanistik çalışmalar farelerde morfin ile bildirilen *in vivo* klastojenik etkilerin bu türlerde morfinin neden olduğu glukokortikoid düzeylerindeki artışlar ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Yukarıdaki pozitif bulguların aksine, literatürde *in vitro* çalışmalar da morfinin insan

lökositlerinde kromozom anormalliklerini ve Drosophila'da translokasyonları veya letal mutasyonları indüklediğini göstermiştir.

Fertilite

Morfinin doğurganlığı bozma potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik hiçbir resmi klinik dışı çalışma yürütülmemiştir. Literatürde yer alan çeşitli klinik dışı çalışmalar sıçanlarda erkek doğurganlığında morfin maruziyetinden kaynaklanan advers etkiler göstermiştir. Erkek sıçanlara tedavi edilmeyen dişiler ile çiftleşmeden önce (günde iki kez 30 mg/kg'ye varan dozlarda) ve çiftleşme sırasında (günde iki kez 20 mg/kg) subkutan yolla morfin sülfatın uygulandığı bir çalışmada, toplam gebeliklerde azalma, daha yüksek yalancı gebelik insidansı ve implantasyon bölgelerinde azalma gibi üreme üzerine birçok advers etki görülmüştür.

Literatürden elde edilen çalışmalar ayrıca morfin tedavisinin ardından hormon düzeylerinde değişimler de bildirmiştir (yani, testosteron, lüteinize edici hormon, serum kortikosteroid). Bu değişimler sıçanlarda doğurganlık üzerine bildirilen etkiler ile ilişkilendirilebilir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Stearik asit
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz PH 102
Kolloidal silikon dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 veya 60 tablet içeren Alu/Alu blister ambalajlarda kullanıma sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10
34885 Sancaktepe /İstanbul
Tel : (0216) 564 80 00
Faks : (0216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2014/886

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ