

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MORFİN HİDROKLORÜR Osel 0,02 g/1 mL enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 mL'lik ampul 0,02 g morfin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 0,005 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul.

Partikülsüz, steril çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sadece opioid analjeziklerle yeterince yönetilebilen şiddetli ağrı durumları, miyokard enfarktüsü ve akut pulmoner ödemde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Morfin enjeksiyonları alışkanlık oluşmasını önlemek için etkili en düşük dozda ve mümkün olabilen en uzun aralıklarda yapılmalıdır. Yüksek risk taşıyan hastalarda, çok genç ve çok yaşlı olanlarda ve sinir sistemi depresanı ilaçları alanlarda doz azaltılmalıdır.

Subkutan veya intramüsküler ortalama morfin dozu 70 kg'lık bir şahıs için 10 mg'dır. Bu doz gereğine göre azaltılıp artırılarak (doz sınırları 5-20 mg) 4 saatte bir tekrarlanabilir. İntravenöz doz 2,5- 5 mg'dır ve 4-5 dakikada yavaş olarak verilir. Maksimum solunum depresyonu 10 dakikada görülür.

Morfin çoğu zaman bölünmüş dozlarla intravenöz yoldan yaklaşık her 10 dakikada bir 1-3 mg arası istenilen analjezi etkisine ulaşılan kadar uygulanabilir. Hasta kontrollü analjezide 10 dakikalık enjeksiyonsuz dönemi takiben 0,5-1 mg arası bolus doz uygulanır. Kronik ağrılarda önceden oral morfin tedavisi almamış hastalarda günlük başlangıç dozu 0,3 mg/kg/gündür. Önceden oral morfin tedavisi almış hastalarda günlük başlangıç dozu uygulanan oral dozun üçte biri olmalıdır. Eğer oral uygulama yetersiz ise daha üst doza geçmek mümkün olur. İntravenöz doz 1-2 saat aralarla tekrarlanabilir. İntravenöz morfin enjeksiyonu yapmadan önce bir opioid antagonisti (Nalokson), oksijen tüpü ve maskesi, entübasyon ve respiratuar cihazları el altında bulunmalıdır.

Morfin kullanımı sırasında hasta ağrı, sedasyon ve solunum hızı açısından takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

Morfin enjeksiyonu intramüsküler, intravenöz ve subkutan olarak verilebilir. Eğer bir süre tedavi yapılacaksa intramüsküler yol seçilmelidir. Çünkü subkutan enjeksiyonlar ağrı, iritasyon ve endüryasyona sebep olur. Subkutan yol ödemli hastalar için uygun değildir.

İki farklı yoldan morfinin uygulanması önlenmelidir çünkü çeşitli uygulama yolları arası kinetik farklılıklar nedeniyle aşırı doz riski oluşmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği**

Sirozlu hastalarda morfin farmakokinetiği değişir. Klirensin, yarılanma ömründe yükselmeye denk gelecek şekilde azaldığı bulunmuştur. Bu hastalarda metabolik aktivitenin azalmasını gösterecek şekilde morfin metabolitlerinin [morfin-3-glukuronit (M3G) ve morfin-6-glukuronit (M6G)] plazma eğrisi altı kalan alan (EAA) düzeylerinin, morfin plazma EAA düzeylerine oranının azaldığı görülmüştür. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda morfinin farmakokinetiğini yeterli düzeyde araştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda morfin farmakokinetiği değişir. EAA artar, klirens azalır ve M3G ile M6G metabolitleri böbrek fonksiyonları normal hastalardaki düzeylerinden çok daha yüksek olacak şekilde birikim gösterebilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda morfinin farmakokinetiğini yeterli düzeyde araştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Morfin genelde intravenöz olarak yavaş bir şekilde uygulanmaktadır. 0,025-0,1 mg/kg'lık başlangıç dozu sonrasında gerektiğinde 5-10 dakikada bir 0,025 mg/kg bolus ile istenilen analjezi etkisine ulaşılan kadar uygulama yapılabilir. Ayrıca 0,01-0,02 mg/kg/saat ile sürekli intravenöz infüzyon şeklinde de uygulanır. İntravenöz ile hasta kontrollü analjezi 6 yaşından itibaren yapılabilir. Bolus 0,015-0,02 mg/kg arasındadır.

Çocuklarda subkutan ve intramüsküler morfin dozu 0,1-0,2 mg/kg'dır. Maksimum pediyatrik doz 15 mg'dır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için başlangıç dozu normalden düşük olmalı ve sonraki doz cevaba göre bireysel olarak titre edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MORFİN HİDROKLORÜR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Morfine karşı aşırı duyarlılık
- Akut solunum yetmezliği
- Obstrüktif hava yolları hastalığı
- Akut alkolizm

- 1 yaşından küçük çocuklar, yenidoğan ve prematürlerde
- Paralitik ileus
- Beyin ödemi
- Kafa yaralanmaları
- Koma
- Konvülsif bozukluklar
- Yükselmiş kafa içi basınç
- Biliyer kolik
- Antibiyotik kaynaklı psödomembranöz kolit
- Toksik megakolon riski nedeniyle ülseratif kolit
- Feokromositoma
- Zehirlenme veya istilacı patojenlerin neden olduğu akut ishal
- MAO inhibitörleri kullanıyor olmak veya son 14 gün içinde kullanmış olmak

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Morfin güçlü bir ilaçtır, ancak bağımlılık da dahil olmak üzere önemli ölçüde zararlı etki potansiyeline sahiptir. Yalnızca daha az tehlikeli diğer ilaçlar yetersizse ve doğru teşhis ve tedavi için tanımlanması gereken önemli hastalık belirtilerini muhtemelen maskeleyebileceği kabul edilerek kullanılmalıdır.

Dikkatli veya azaltılmış dozlarda kullanımı

Morfin azaltılmış dozlarda veya astımı veya azalmış solunum rezervi olan hastalara (amfizem, kronik kor pulmonale, kifoskolyoz, aşırı obezite ve uyku apnesi dahil) dikkatle verilmelidir. Akut astım krizi sırasında kullanmaktan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Genel olarak opioid analjezikler, hipotansiyon, hipotiroidizm, adrenokortikal yetmezlik, bozulmuş böbrek veya karaciğer fonksiyonu, prostat hipertrofisi, üretral darlık, şok, inflamatuvar veya obstrüktif barsak bozuklukları veya konvülsif bozuklukları olan hastalara dikkatle veya azaltılmış dozlarda uygulanmalıdır.

Karaciğer metabolizması nedeniyle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara morfin verilirken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Morfin verilen böbrek yetmezliği olan hastalarda şiddetli ve uzun süreli solunum depresyonu meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı ve zayıf hastalarda doz azaltılmalıdır.

Morfin plazma konsantrasyonları rifampisin tarafından azaltılabilir. Rifampisin tedavisi sırasında ve sonrasında morfinin analjezik etkisi izlenmeli ve morfin dozları ayarlanmalıdır.

Biliyer bozukluklar

Biliyer bozukluğu olan hastalarda morfin gibi opioidlerden kaçınılmalı veya bir antispazmodik ile birlikte verilmelidir.

Morfin, Oddi sfinkteri üzerindeki etkileri sonucunda safra içi basıncın artmasına neden olabilir. Bu nedenle safra yolu bozukluğu olan hastalarda morfin ağrıyı şiddetlendirebilir (safra kolikinde kullanım bir kontrendikasyondur, bkz. Bölüm 4.3). Kolesistektomi sonrası morfin verilen hastalarda biliyer ağrı indüklenmiştir.

Madde bağımlılığı

Morfin, diğer güçlü agonist opioidlere benzer bir suiistimal potansiyeline sahiptir ve alkol veya uyuşturucu kullanımı öyküsü olan hastalarda özellikle dikkatli kullanılmalıdır.

Bağımlılık ve geri çekilme (yoksunluk) sendromu

Opioid analjeziklerin kullanımı, fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık veya tolerans gelişimi ile ilişkilendirilebilir. Risk, ilacın kullanıldığı süre ve daha yüksek dozlarla artar. Doz veya dozaj formunun ayarlanması ve morfinin kademeli olarak kesilmesi ile semptomlar en aza indirilebilir. Bağımlılık ve geri çekilme (yoksunluk) sendromu belirtileri için bkz. Bölüm 4.8.

Morfin dozunun daha fazla artırılmasına yanıt vermeyen hiperaljezi, özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkabilir. Morfin dozunun azaltılması veya opioidde değişiklik gerekebilir.

Morfin tedavisi sırasında bağırsak motilitesinde bozulma, kabızlık semptomları, şişkinlik, abdominal distansiyon ve artmış gastroözofageal reflü ile ilişkili karın ağrısında açıklanamayan bir artış, opioid kaynaklı bağırsak fonksiyon bozukluğu veya narkotik bağırsak sendromu gelişimine işaret edebilir. Bu gibi durumlarda alternatif analjeziklerin kullanımını ve morfin detoksifikasyonu düşünülmelidir.

Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi sakinleştirici ilaçların birlikte kullanımından kaynaklanan risk

Morfin ile benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi yatıştırıcı ilaçların birlikte kullanımı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölümle sonuçlanabilir. Bu riskler nedeniyle, bu sedatif ilaçlarla birlikte reçeteleme, alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı hastalar için saklanmalıdır. Sedatif ilaçlarla birlikte morfin verilmesine karar verilirse, etkili olan en düşük doz kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

Hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve bulguları açısından yakından takip edilmelidir. Bu bağlamda, hastaların ve bakıcılarının bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirilmesi şiddetle tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

Oral P2Y₁₂ inhibitörü antiplatelet tedavisi

Eşzamanlı P2Y12 inhibitörü ve morfin tedavisinin ilk gününde, P2Y12 inhibitörü tedavisinin etkililiğinde azalma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Palyatif bakım

Ölümcül hastalıkta ağrının kontrolünde, bu koşullar mutlaka kullanmak için caydırıcı olmamalıdır.

Orak hücreli anemi hastalığı olan hastalarda akut göğüs sendromu (AGS)

Vazo-tıkayıcı bir kriz sırasında morfin ile tedavi edilen orak hücreli anemi hastalarında AGS ile morfin kullanımı arasındaki olası ilişki nedeniyle, AGS semptomlarının yakından izlenmesi garanti edilir.

Adrenal yetmezlik

Opioid analjezikler, izleme ve glukokortikoid replasman tedavisi gerektiren geri dönüşümlü adrenal yetmezliğe neden olabilir. Adrenal yetmezlik belirtileri örneğin mide bulantısı, kusma, iştah kaybı, yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi veya düşük kan basıncını içerebilir.

Azalan Seks Hormonları ve artan prolaktin

Opioid analjeziklerin uzun süreli kullanımı, azalmış seks hormonu seviyeleri ve artmış prolaktin ile ilişkili olabilir. Semptomlar libido azalması, iktidarsızlık veya amenore içerir.

MORFİN HİDROKLORÜR her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum içerir; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol: Morfinin sedasyon ve hipotansif etkisini artırır.

Antiarritmikler: Meksiletinin absorpsiyonunda gecikmeye neden olabilir.

Antibakteriyeller: Opioid analjezik papaveretumun plazma siprofloksasin konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Siprofloksasin üreticileri ürün kullanılırken opioid analjeziklerle premedikasyon yapmaktan kaçınılmasını önermektedir.

Antidepresanlar, anksiyolitikler, hipnotikler: Selegilin, moklobemid ve linezolid dahil monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile petidinin, birlikte kullanımında ciddi merkezi sinir sistemi eksitasyonu ya da depresyonu (hipertansiyon ya da hipotansiyon) bildirilmiştir. MAO inhibitörlerinin, diğer opioid analjeziklerle birlikte kullanılmaları da benzer etkileşimlere yol açabileceğinden, MAO inhibitörü almakta olan hastalarda morfin dikkatle kullanılmalı ve gerekirse dozun azaltılması düşünülmelidir.

Hipnotikler, anksiyolitikler, trisiklik antidepresanlar ve sedasyon yapan antihistaminiklerle birlikte kullanıldığında morfinin (opioid analjeziklerin) sedatif etkileri artar.

Antipsikotikler: Birlikte kullanımda morfinin sedatif ve hipotansif etkilerinde artışa yol açabilirler.

Anti-diyare ve anti-peristaltik ajanlar (loperamid ve kaolin gibi): Morfin ile birlikte kullanılmaları şiddetli konstipasyon riskini artırır.

Antimuskarinikler: Atropin gibi ajanlar morfine bağlı respiratuar depresyonu antagonize edebilir ve biliyer spazmı kısmen geri döndürebilir ancak gastrointestinal ve üriner yol aditif etkide bulunur. Buna bağlı olarak yoğun antimuskarinik-analjezik tedavisinde şiddetli konstipasyon ve üriner retansiyon oluşabilir.

Metoklopramid ve domperidon: Metoklopramid ve domperidonun gastrointestinal etkilerine antagonizm olabilir.

Benzodiazepinler ya da benzerleri gibi sedatif ilaçlar: Opioidlerin benzodiazepinler ya da benzerleri gibi sedatif ilaçlar ile birlikte kullanılması merkezi sinir sistemi üzerindeki ek depresan etkileri nedeniyle sedasyon, respiratuar depresyon, koma ve ölüm riskini arttırabilir. Birlikte kullanımda doz ve süre kısıtlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Simetidin: Morfinin metabolizasyonunu inhibe eder.

Rifampisin: Birlikte kullanımda morfinin plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

Ritonavir: Ritonavir ile morfinin birlikte kullanımına ilişkin farmakokinetik veri mevcut olmamasına rağmen, ritonavir morfinin glukuronidasyonundan sorumlu karaciğer enzimlerini indükleyebilir ve morfinin plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

Oral P2Y12 inhibitörleri: Akut koroner sendrom nedeniyle morfin tedavisi alan hastalarda oral P2Y12 inhibitörleri ile antiplatelet tedavi maruziyetinde bir gecikme ve azalma bildirilmiştir. Bu etkileşim gastrointestinal motilitenin azalmasıyla ilişkili olabilir ve diğer opioidler için de geçerlidir. Klinik ilişkisi bilinmemesine rağmen veriler morfin ve bir P2Y12 inhibitörünün birlikte kullanıldıklarında P2Y12 inhibitörünün etkililiğinin azalması potansiyelinin olduğuna işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Morfin tedavisinin kesilemeyeceği ve hızlı P2Y12 inhibisyonun zorunlu olduğu akut koroner sendromlarda parenteral bir P2Y12 inhibitörünün kullanılması düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Morfin plasentadan hızla geçebildiğinden gebelik ve doğum sırasında morfin kullanımı önerilmez. Morfin uterus kontraksiyonlarını azaltabilir, fetus ve yenidoğanda solunum depresyonuna yol açabilir ve fetal kalp hızında önemli etkilere neden olabilir. Anneleri hamileliği sırasında opioid analjezik alan yenidoğan bebekler neonatal geri çekilme (yoksunluk) sendromunun işaretleri açısından izlenmelidir. Tedavi, bir opioid kullanımı ve destekleyici bakımı içerebilir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi gebelik sırasında morfin kullanımı önerilmez.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. MORFİN HİDROKLORÜR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tek doz uygulanmasından sonra sütle salgılanan morfin miktarının, emzirme ile geçimli olduğu ve önemli sorunlar ya da bağımlılığa yol açacak kadar olmadığı düşünülmektedir. Ancak yüksek dozlarda morfinle uzun süreli tedavi önemli plazma konsantrasyonlarına neden olabilir.

Emziren hastalarda morfin kullanımında dikkat edilmesi gerektiğinin ve sağlanacak faydanın bebeğe olabilen riskten ağır basması gerekmesinin nedeni budur. Emzirmeye devam edilecekse, bebeğin olası advers etkiler açısından gözlenmesi gerekir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları morfinin fertiliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Morfinin merkezi sinir sistemi üzerine depresan etkisinden ve dikkat azaltmasından dolayı ilacı alan hasta son enjeksiyondan sonra 48 saat içinde araç ve/veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık.

Bilinmiyor: Anaflaktoid reaksiyonlar.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik hali, hiperhidrasyon.

Yaygın: Konvülsiyon, baş ağrısı, kafa içi basınçta artma, myoklonus; opioide bağlı hiperaljezi (ya da hiperestezi) (bkz. Bölüm 4.4), vertigo.

Bilinmiyor: Allodini (bkz. Bölüm 4.4), koma.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Konfüzyonel durum, halüsinasyonlar, fiziksel ve psikolojik bağımlılık.

Yaygın: Libidoda azalma, mizaçta oynamalar, yerinde duramama

Göz bozuklukları

Yaygın: Görmede bulanıklık, miyozis, nistagmus.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Respiratuar depresyon.

Yaygın: Bronkospazm, ölüme neden olabilen pulmoner ödem.

Bilinmiyor: Ölüme de neden olabilen respiratuar yetmezlik.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi, dolaşım yetmezliği, taşikardi.

Yaygın olmayan: Çarpıntılar.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kabızlık, bulantı, kusma.

Yaygın: Ağızda kuruluk, paralitik ileus

Bilinmiyor: Barsak fonksiyon bozukluğu, narkotik barsak sendromu.

Hepatobilier bozukluklar

Yaygın: Bilier spazm

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde yükselme

Bilinmiyor: Oddi sfinkteri spazmı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Pruritus

Yaygın: Anjiyo-ödem, kontakt dermatit, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas rijitiditesi, rabdomyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Üriner retansiyon

Yaygın olmayan: Üretral spazm

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: İlaç toleransı

Yaygın: Halsizlik, yüzde kızarma, hipotermi, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde tahriş, ilaç geri çekilmesi (yoksunluk) sendromu (opioid bağımlı annelerden doğan bebekler de geri çekilme sendromu gösterme riski vardır).

İlaç geri çekilmesi (yoksunluk) sendromu

Opioid analjezik kullanımı fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık ya da tolerans gelişimiyle ilişkili olabilir. Opioid uygulanmasının aniden kesilmesi veya opioid karşıtı ilaçların uygulanması ya da bazen dozlar arasında bir yoksunluk sendromu görülebilir (Tedavi için bkz. Bölüm 4.4). Fiziksel geri çekilme belirtileri arasında vücutta ağrılar, titremeler, huzursuz bacak sendromu, diyare, karında kramp tarzı ağrı, bulantı, grip benzeri belirtiler, taşikardi ve midriyazis gözlenir. Psikolojik semptomlar arasında disforik mizaç, anksiyete ve iritabilite bulunur. “İlaç özlemi” ilaç bağımlılığı belirtileri arasında sıklıkla bulunan belirtilerdendir.

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 0008; faks: 0 312 218 3599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Solunum depresyonu, pupillerin ufacık nokta şeklini alması (pin-point miyozis), aspirasyon pnömonisi ve koma. Ek olarak şok, hipotermi ve hipotansiyon görülebilir. Hafif doz aşımının semptomları arasında bulantı, kusma, tremor, miyozis, disfori, hipotermi, hipotansiyon, konfüzyon ve sedasyon bulunur. Şiddetli zehirlenme vakalarında dolaşım yetmezliğiyle birlikte hipotansiyon, böbrek yetmezliğine ilerleyen rabdomiyoliz ve dolaşım kollapsı oluşabilir. Solunum depresyonuna bağlı ölüm görülebilir.

Tedavi

Hastaya hem solunum hem de kardiyovasküler destek verilmeli ve spesifik antagonist olan nalokson önerilen dozaj rejimlerinden biri kullanılarak uygulanmalıdır. Sıvı ve elektrolit seviyeleri korunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal opium alkaloidleri

ATC kodu: N02AA01

Morfin haşhaş (*Papaver somniferum*) bitkisinden elde edilen fenantren grubu bir alkaloiddir. Etkileri morfine benzeyen birçok sentetik madde geliştirildiği gibi, endojen olarak oluşan enkefalin, endorfin ve dinorfin gibi polipeptidler de bunlara yakın etki gösterir. Bütün bu maddeler "opioid" adı altında toplanmıştır. Opioidler merkezi sinir sistemi ve diğer organlarda bulunan sekiz spesifik reseptöre bağlanarak etki gösterir. Bunlardan *M* (Mü), κ (kappa), δ (delta) ve *S* (sigma) reseptörleri sinir sisteminde bulunur. Ağrı hissinde, μ ve κ reseptörleri, disforik ve psikomimetik etkilerde *S* reseptörleri, affektif davranışlarda ise δ reseptörleri rol oynar. Morfin μ ve κ reseptörlerine agonist etki gösterir.

Hücre seviyesinde morfin potasyum kondüktansını artırır ve kalsiyum akımlarını azaltır. Bunun hücrede siklik-AMP azalması ile ilgili olması mümkündür.

Merkezi Sinir Sistemi: Morfin merkezi etkili güçlü bir analjeziktir. Analjezik aktivitesi doza bağlıdır. Psikomotor davranışlar üzerinde etkili olabilir ve doza bağlı olarak sedasyona yol açabilir. Morfin solunum merkezine ve öksürük üzerine depresan bir etki uygular. Kusma merkezi üzerine morfin değişken emetik özellikler sağlamaktadır. Santral kökenli miyozise neden olur. Morfin bu sistemde analjezi, uyuklama, öfori, disfori, zihin bulanıklığı, bulantı, kusma, EEG değişimleri, solunum depresyonu, apati, letarji, konsantrasyon zorluğu, öksürük refleksinde azalma yüksek dozlarda ekstasyon ve konvülsiyonlara neden olur.

Analjezik Etki: Morfin ağrı hissinin selektif olarak etkiler. Dokunma, vibrasyon, işitme gibi duyarlar değişmez. Morfin analjezisinde hasta ağrının farkında olabilir, ancak ağrı onu eskisi gibi etkilemez, yani ağrıya karşı tolerans ve reaksiyonu değişmiştir. Morfin sinir sisteminde ağrı yollarını çeşitli seviyelerde bloke eder ve sensoriel nükleuslara gelen uyarıları azaltır. Ayrıca locus ceruleus nöronlarının aktivitelerini azaltır. Bu merkez anksiyete, korku, panik ve alarm hislerini algılar. Ancak non-opioid reseptörlerle de kontrol edilen ağrı yolları da vardır. Örneğin bir alfa-agonist olan klonidin ağrı eşikliğini azaltır ve morfinle sinerjistik etki gösterir.

Solunuma Etki: Morfin doza bağlı olarak artan solunum depresyonu yapar, solunum merkezinin PCO_2 'e karşı duyarlılığını azaltır. Toksik dozlarda solunum dakikada 3-4'e düşebilir. Maksimum solunum depresyonu i.v. uygulamadan sonra 7 dakika, i.m. uygulamadan sonra 30 dakika ve subkutan enjeksiyondan sonra 90 dakikada görülür. Bu etkide μ_2 ve kısmen κ ve δ reseptörlerinin rolü vardır.

Bulanti ve Kusma: Morfin bulbusta area postrema'da bulunan kusma merkezini (Chemoreceptor trigger zone (CTZ)), direkt olarak stimüle ederek bulantı ve kusmaya sebep olur. Bu etki bazı fenotiazinler, özellikle dopamin antagonistleri tarafından bloke edilir. Morfin ayrıca vestibüler nöronların sensibilitelerini artırır, baroreseptör refleksleri azaltır. Ayakta enjeksiyon yapılan hastalar yatanlara göre daha çok kusar.

Kardiyovasküler Sistem: Yatan hastalarda kardiyovasküler sistem morfinden pek az etkilenir. Ancak periferik vazodilatasyon, periferik rezistansta azalma ve baroreseptör reflekslerin inhibisyonu hasta ayağa kalkınca ortostatik hipotansiyon ve bayılmaya sebep olabilir. Vazodilatasyon kısmen histamin liberasyonuna bağlı olup kızarma (flushing), kaşıntı, terleme bunun belirtileridir. Morfinin miyokard üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Yüksek dozlarda vagus merkezini stimüle ederek bradikardi yapabilir ve hipotansiyona sebep olabilir. Morfin CO₂ retansiyonu sonucu serebral damarları genişletir ve serebrospinal sıvıda basıncı artırır.

Gastrointestinal Sistem: Mide, safra ve pankreas sekresyonları azalır, mide boşalması gecikir, antral tonus artar. Entübasyon zorlaşır. İnce ve kalın bağırsakta peristaltik kontraksiyonlar azalır, non-peristaltik kontraksiyonlar artar ve spazm derecesine varabilir. Bunu atoni takip edebilir. Sfinkter tonusu artar. Bağırsaklardan su ve elektrolitler daha geniş ölçüde resorbe olur. Sonuç olarak konstipasyon ve antidiyareik etki görülür.

Diğer Düz Kaslar: Morfin safra yollarının tonusunu artırır ve Oddi sfinkterinde spazma sebep olur. Üreterlerin alt üçte birinde tonus ve kontraksiyonları artırır. Mesanede detrusor tonusu artar, sfinkter spazmı olur ve idrar retansiyonu görülebilir. Uterusa etkisi sonucu doğum uzayabilir. Ancak oksitosiklerle hiperaktif olmuş uterusu normalleştirir.

Endokrin Etkileri: Morfin vasopressin salgısını artırır. Gonadotropin, kortikotropin ve tiotropin salgılarını inhibe eder. Plazma ve idrarda 17-hidroksisteroid ve 17-ketosteroidler azalır. Bazal metabolizma %10-20 azalır. Morfin paraventricüler nükleusu stimüle ederek veya adrenalın salgısını artırarak hiperglisemi yapabilir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

Morfin parenteral yolla çabuk absorbe olur.

Dağılım:

Parenteral uygulamayı takiben bütün dokulara yayılır. Absorbe olduktan sonra morfin %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Morfin kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer.

Biyotransformasyon:

Başlıca karaciğerde mikrozomal enzimler ile metabolize olur. Glukuronik asit konjugasyonu, hidroliz, oksidasyon ve N-dealkilasyon reaksiyonlarına uğrar. 6-glukuronid; morfin ana aktif metabolitidir, normorfin; minör aktif metabolitidir.

Eliminasyon:

Verilen morfinin %90'ı 24 saatte idrarla atılır, %10'u feçesle çıkar. Morfinin plazma yarılanma ömrü 2-6 saattir. Fekal eliminasyon düşüktür (<%10).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İn vitro ve in vivo deneyler, morfinin genotoksik olabileceğini göstermiştir. İn vitro çalışmalar, morfinin fare dalağında kromozomal anormallığe neden olmadığını göstermiştir. Ancak morfinin insan lenfomatik hücrelerinde DNA parçalanmasına neden olduğu bulunmuştur. İn vivo olarak farelerde mikronükleus testinde morfinin kemik iliği hücrelerini ve olgunlaşmamış eritrositi arttırdığı görülmüştür. Morfin, lenfositler ve spermatidlerde bazı kromozomal anormalliklerin ortaya çıkmasından sorumludur. Morfinin kanserojenik etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Ancak insanlar için bu verilerin önemi bilinmemektedir.

Hayvan deneylerinde morfinin teratojenik ve embriyotoksik etkileri görülmüştür. Yavruların doğum sonrası hayatta kalma zorluğuna, davranış ve beyin bozukluğuna neden olmuştur. İnsanlarda morfin tedavisine bağlı fetüs üzerinde toksik etkiler görülmemiştir.

Erkek sıçanlarda fertilitede azalma ve gametlerde kromozomal hasar rapor edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

MORFİN HİDROKLORÜR çözeltisi aminofilin, fenobarbital sodyum, meperidin HCl, tiopental sodyum içeren preparatlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altında oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 mL'lik 3 ve 5 ampul içeren ambalaj.

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

OSEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No.:52
Beykoz/İSTANBUL
Tel: 0216 320 45 50
Faks: 0216 320 41 45

8. RUHSAT NUMARASI

192/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 29.04.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ