

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MORPHINE HYDROCHLORIDE Osel 0.01 g/1 mL Solution for Injection
Sterile

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active Substance: Each 1 mL ampoule contains 0.01 g morphine hydrochloride.

Excipients:

Sodium chloride 5 mg

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ampoule

Clear, colorless or pale yellow-brown, particle free, sterile solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

- Sudden onset (acute) and severe pains: Fractures, dislocations, injuries, rupture of limbs, crushing, burns, traumas, myocardial infarction, spasm pain due to kidney stones (colic pain), penetrating ulcer pain.
- Cancer pains, spread of cancer to another organ (metastatic carcinoma), end-stage (terminal) diseases: Morphine should be given for a long time and regularly in these patients.
- Post-surgery pains: It helps the patient to take action early.
- Obstetric analgesia
- Orthopedic and diagnostic procedures.
- The accumulation of water in the lungs (pulmonary edema) and sudden failure of the heart (acute left ventricular failure): Morphine provides a dramatic improvement in this situation by relieving fear and anxiety, reducing oxygen consumption and directing blood from the fluidized lung to the peripheral body tissues. However, it should not be used in pulmonary edema caused by irritating factors.
- Before anesthesia (preanesthetic medication): Your doctor will use this drug if you have cases where other pre-anesthesia drugs cannot be used.
- In cardiovascular surgery: It has been reported that instead of respiratory anesthesia drugs or intravenous anesthesia drugs can be used in place of these drugs in patients that may adversely affect the heart and circulatory functions.

4.2. Posology and method of administration:

Morphine injections should be administered at the smallest effective dose and at the longest possible intervals to prevent habituation. The dose should be reduced in high risk patients, the very young and very old, and those taking nervous system depressant drugs.



The mean subcutaneous or intramuscular dose of morphine is 10 mg for a 70 kg person. This dose can be repeated every 4 hours by decreasing or increasing the dose (dose range 5-20 mg) as required. The intravenous dose is 2.5 - 5 mg and is given slowly over 4-5 minutes. Maximum respiratory depression occurs in 10 minutes.

Morphine can often be administered intravenously in divided doses, approximately 1-3 mg every 10 minutes until the desired analgesia effect is achieved. In patient-controlled analgesia, a bolus dose of 0.5-1 mg is administered following a 10-minute non-injection period. In chronic pain patients who have not previously received oral morphine treatment, the daily starting dose is 0.3 mg / kg / day. In patients who have previously received oral morphine therapy, the daily starting dose should be one third of the administered oral dose. If oral administration is insufficient, it is possible to switch to a higher dose. Intravenous dose can be repeated at 1-2 hour intervals. An opioid antagonist (Naloxone), oxygen tube and mask, intubation and respiratory devices should be on hand before injecting intravenous morphine.

During the use of morphine, the patient should be followed in terms of pain, sedation and respiratory rate.

Method of administration:

Morphine injection can be given intramuscularly, intravenously and subcutaneously. If the treatment will be done for a while, the intramuscular route should be chosen. Because subcutaneous injection causes pain irritation and induration. The subcutaneous route is not suitable for patients with edema.

Administration of morphine by two different routes should be avoided because there is a risk of overdose due to kinetic differences between the various administration routes.

Additional information on special populations:

Liver failure

Morphine pharmacokinetics is altered in patients with cirrhosis. It has been found that clearance decreases, corresponding to an increase in half-life. In these patients, the ratio of morphine metabolites [morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G)] to plasma AUC levels was decreased, indicating a decrease in metabolic activity in these patients. There are no studies that adequately investigate the pharmacokinetics of morphine in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

Morphine pharmacokinetics is altered in patients with renal impairment. AUC increases, clearance decreases, and M3G and M6G metabolites may accumulate at levels much higher than those in patients with normal renal function. There are no studies adequately investigating the pharmacokinetics of morphine in patients with severe kidney failure.

Pediatric population:

Morphine is usually intravenously administered slowly. After the initial dose of 0.025-0.1 mg/kg, 0.025 mg/kg (bolus) can be administered every 5-10 minutes until the desired pain relief (analgesia) effect is achieved. It is also administered as a continuous intravenous infusion at a dose of 0.01-0.02 mg/kg per hour. Patient-controlled analgesia with intravenous

administration can be performed from the age of 6 years. The bolus dose (intravenous dose at one time) is between 0.015-0.02 mg/kg.

The subcutaneous and intramuscular dose of morphine in children is 0.1-0.2 mg/kg. The maximum pediatric dose is 15 mg.

4.3. Contraindications

MORPHINE HYDROCHLORIDE is contraindicated for;

- Hypersensitivity to morphine
- Acute respiratory failure
- Acute abdominal syndrome of unknown etiology
- Oddi sphincter spasm, bile constriction, pilorospasm, severe liver failure
- After surgical interventions related to the bile ducts
- Respiratory depression, especially with cyanosis or excessive bronchial secretion
- Head trauma, intracranial hypertension, convulsion, coma
- Acute alcoholism or alcohol, barbiturate and phenothiazine poisoning
- It should not be administered to children under 1 year old or premature babies before surgery.
- Paralytic ileus
- Severe central nervous system depression
- Advanced respiratory acidosis
- Shock
- Eclampsia
- Myxedema
- Cor pulmonale
- Bronchial asthma
- Epilepsy, status epilepticus
- Brain edema
- Cardiac arrhythmia
- Have been using MAO inhibitors or have used in the past 14 days
- Premature babies, newborns
- Advanced hypovolemia and hemorrhage

4.4. Special warnings and special precautions for use

- Morphine is a narcotic that can cause addiction; Physical and psychological addiction develops following repeated administration.
- Abrupt withdrawal of long-term therapy can cause withdrawal syndrome: therefore, the drug is discontinued gradually according to the duration of treatment, the dose administered, and the pain.
- After repeated administration of morphine, psychic and physical dependence develops after one or two weeks of treatment with therapeutic doses. In some cases, addiction can only be seen after 2-3 days.
- With the cessation of long-term treatment, withdrawal syndrome, which reaches a peak between 36 and 72 hours, occurs. Symptoms of the syndrome: mydriasis, tears, runny nose, sneezing, muscle tremors, weakness, sweating, anxiety, irritability, insomnia, nausea, vomiting, diarrhea, dehydration, hemoconcentration and leukocytosis, abdominal and muscle cramps, tachycardia, hyperthermia, hypertension.

- Care should be taken in the treatment of patients with a history of addiction to psychotropic drugs.
- Morphine should not be applied to children under 1 year old, newborns and premature babies in the preoperative condition.
- The dosage should be reduced especially in patients with renal/liver failure, in elderly and thin patients, taking into account the special sensitivity to analgesic effects, central side effects and the gastrointestinal system.
- Morphine should be administered with caution to patients with severe myasthenia, kidney / liver and adrenocortical insufficiency, patients with hypothyroidism, intracranial hypertension, prostathipertrophy and patients in shock.
- Pulmonary functions should be monitored in patients with respiratory failure. Somnolence is a sign of decompensation.
- It is important to monitor constipation before and during treatment.
- If the solution is not clear, it should not be used.
- Morphine may cause collapse in cases of hypovolemia. Hypovolemia should be corrected before morphine injection.
- Care should be taken during or recently discontinued treatment with MAO inhibitors.
- This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium in each ampoule; that is, it can be considered essentially free of sodium.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

- Combined use with MAO inhibitors may increase morphine effect by increasing sedation and lowering blood pressure.
- Alcohol can increase the sedation effect of morphine. It causes attention deficit.
- Its use with other morphine derivatives, benzodiazepines, barbiturates increases the risk of respiratory depression.
- The depressant effect of morphine is potentiated by central nervous system depressants: anesthetics, hypnotics and anxiolytics, antidepressants and sedative H1 antihistamines, phenothiazines, neuroleptics, central antihypertensives, thalidomide, baclofen.
- Opioid agonists-antagonists (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) may lead to a reduction in the analgesic and antitussive effects of morphine with competitive effect or receptor blockade with the risk of development of withdrawal syndrome.
- Rifampicin: reduces the concentration and effectiveness of morphine and its active metabolites.
- During and after the duration of treatment with rifampicin, the morphine dosage should be adjusted and clinical monitoring is required.
- It strengthens the neuromuscular blockade of morphine striated muscle myorelaxants. It enhances the effect of toxins belonging to some scorpions. Especially in *Centruroides sculpturatus* Ewing and *Centruroides gertschi* Stahnke scorpion stings, morphine should not be used.

- Morphine may reduce the effect of diuretics used in congestive heart failure.

Additional information on special populations

Pediatric population

No interaction studies exist

4.6. Pregnancy and lactation

General advice

Pregnancy category: C

Women with child-bearing potential / Birth control (Contraception)

No data is available.

Pregnancy

Limited data on pregnant women do not indicate that morphine increases the frequency of fetal / neonatal malformations. Animal experiments have shown that malformations can occur. As a precaution, morphine should not be used during pregnancy. Morphine should not be used during the second trimester of pregnancy. Morphine can cross the placenta and cause respiratory depression in the newborn. In case of maternal dependence, abstinence syndrome characterized by gastrointestinal (diarrhea, nausea, etc.) or neurological (such as irritability, convulsion, tremor) findings may be observed in the newborn. In this case, the newborn should be monitored.

Animal studies are insufficient in terms of effects on pregnancy / and / or / embryonal / fetal development / and / birth / and / or / postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. MORPHINE HYDROCHLORIDE should not be used during pregnancy unless necessary.

Lactation

There is insufficient information about the passage of morphine into breast milk. Risk should be considered for breastfed children. It should be decided to stop the treatment or breastfeeding, considering the advantage for breastfeeding the child and the treatment of the mother.

Fertility

No data is available.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Due to the depressant effect of morphine on the central nervous system and reducing attention, the patient should not drive and / or use machinery within 48 hours after the last injection.

4.8. Undesirable effects

Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10,000$), unknown (cannot be estimated from the available data).

The most commonly reported adverse reactions with the use of morphine hydrochloride are nausea, vomiting, constipation, miosis, lethargy, feeling of warmth, heaviness in the extremities and flushing.

Psychiatric disorders

Very common: Physical and psychological dependence increasing with dose and duration, withdrawal syndrome due to sudden withdrawal of the drug

Nervous system disorders

Uncommon: Sedation, confusion, nightmares, hallucinations, agitation, somnolence

Rare: Intracranial hypertension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rare: respiratory depression, apnea

Gastrointestinal disorders

Very common: Nausea, constipation

Rare: Vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Pruritus, urticaria, contact dermatitis

Kidney and urinary tract disorders

Rare: Urinary retention, dysuria

General disorders and administration site disorders

Uncommon: Injection site pain, irritation

Reporting of suspected adverse reactions

If you get any side effects not listed in this leaflet, talk to your doctor or pharmacist. You can also report side effects directly to your doctor or pharmacist. You can also report side effects directly to your country's related health authority. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

4.9. Overdose***Symptoms***

Stupor, coma, respiratory depression, cyanosis, hypotension, hypoxia, shock, bilateral symmetrical miosis, oliguria, hypotonia, convulsions (especially in children and newborns), hypothermia, severe irritability or restlessness, pulmonary edema and pneumonia can be seen.

Treatment

For treatment, airways are kept open and artificial ventilation is administered. Naloxone 0.4 mg dose is administered with 2-3 minutes interval as i.v. (0.01 mg / kg in children). If respiratory depression does not improve after a total of 10 mg of naloxone is administered, the diagnosis should be reconsidered. If there is pulmonary edema, positive-pressure breathing should be applied.

Warning: In people dependent on morphine, very high doses of naloxone injections cause addiction syndrome. Naloxone should be carefully injected in gradual doses in these patients.



5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Natural opium alkaloids

ATC code: N02AA01

The phenanthrene group obtained from the morphine poppy (*Papaver somniferum*) plant is an alkaloid. As many synthetic substances with effects similar to morphine have been developed, endogenously occurring polypeptides such as enkephaline, endorphin and dinorphine also show similar effects to them. All these substances are collected under the name of "opioid". Opioids act by binding to eight specific receptors found in the central nervous system and other organs. Of these, M (Mu), κ (kappa), δ (delta) and S (sigma) receptors are found in the nervous system. The μ and κ receptors play a role in the sensation of pain, S receptors in dysphoric and psychomimetic effects, and receptors in affective behavior. It has an agonist effect at the μ and κ receptors of morphine.

At the cellular level, morphine increases potassium conductance and decreases calcium currents. It is possible that this is related to the decrease in cyclic-AMP in the cell.

Central Nervous System: Morphine is a powerful central analgesic. Its analgesic activity is dose dependent. It may affect psychomotor behavior and cause sedation depending on the dose. Morphine exerts a depressant effect on the respiratory center and cough. Morphine on the vomiting center provides variable emetic properties. It causes centrally originated miosis. Morphine causes analgesia, drowsiness, euphoria, dysphoria, confusion, nausea, vomiting, EEG changes, respiratory depression, apathy, lethargy, concentration difficulty, and decrease in cough reflex, excitation and convulsions at high doses.

Analgesic Effect: Morphine selectively affects the sensation of pain. Senses such as touch, vibration and hearing do not change. In morphine analgesia, the patient may be aware of the pain, but the pain does not affect him as before, so his tolerance and reaction to pain has changed. Morphine blocks pain pathways in the nervous system at various levels and reduces the impulses to the sensory nuclei.

It also reduces the activities of the locus ceruleus neurons. This center perceives feelings of anxiety, fear, panic, and alarm. However, there are also pain pathways that are controlled by non-opioid receptors. For example, clonidine, an alpha-agonist, reduces the pain threshold and has a synergistic effect with morphine.

Respiratory Effect: Morph causes increasing respiratory depression depending on the dose, decreases the sensitivity of the respiratory center against PCO₂. In toxic doses, respiration may drop to 3-4 per minute. Maximum respiratory depression is seen in 7 minutes after i.v. administration, 30 minutes after i.m. administration and 90 minutes after subcutaneous injection. The μ_2 and partly the κ and δ receptors play a role in this effect.

Nausea and Vomiting: Morphine causes nausea and vomiting by directly stimulating the vomiting center (Chemoreceptor trigger zone (CTZ) in the area postrema of the bulbus. This effect is blocked by some phenothiazines, especially dopamine antagonists. Morphine also increases the sensitivity of vestibular neurons, baroreceptor reflexes. Outpatients vomit more than those who are hospitalized.

Cardiovascular System: In hospitalized patients, the cardiovascular system is little affected by morphine. However, peripheral vasodilation, decreased peripheral resistance, and inhibition of baroreceptor reflexes can cause orthostatic hypotension and fainting when the patient stands up. Vasodilation is partly due to histamine liberation and flushing, itching, and sweating are symptoms of this. Morphine has no significant effect on the myocardium. In high doses, it can cause bradycardia and hypotension by stimulating the vagus center. Morphine dilates the cerebral vessels as a result of CO₂ retention and increases the pressure in the cerebrospinal fluid.

Gastrointestinal System: Stomach, bile and pancreatic secretions decrease, gastric emptying is delayed, and antral tone increases. Intubation becomes difficult. Peristaltic contractions decrease in the small and large intestine, non-peristaltic contractions increase and can reach the extent of spasm. Atony may follow. Sphincter tone increases. Water and electrolytes are absorbed more widely from the intestines. Constipation and antidiarrheal effect are seen as a result.

Other Smooth Muscles: Morphine increases the tone of the bile ducts and causes spasm in the Oddi sphincter. Increases tone and contractions in the lower third of the ureters. Detrusor tone increases in the bladder, sphincter spasm occurs and urinary retention may be observed. As a result of its effect on the uterus, delivery may be prolonged. However, it normalizes the uterus that has been hyperactive with oxytocics.

Endocrine Effects: Morphine increases vasopressin secretion. It inhibits gonadotropin, corticotropin and thyrotropin secretions. 17-hydroxysteroid and 17-ketosteroids are reduced in plasma and urine. Basal metabolism is reduced by 10-20%. Morphine can cause hyperglycemia by stimulating the paraventricular nucleus or increasing adrenaline secretion.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption:

Morphine is rapidly absorbed parenterally.

Distribution:

It spreads to all tissues after parenteral administration. After absorption, morphine is 30% bound to plasma proteins. Morphine crosses the blood-brain barrier and placenta.

Biotransformation:

It is metabolized mainly by microsomal enzymes in the liver. Glucuronic acid undergoes conjugation, hydrolysis, oxidation and N-dealkylation reactions. 6-glucuronide; morphine is the main active metabolite, normorphine; It is a minor active metabolite.

Elimination:

90% of the administered morphine is excreted in the urine within 24 hours, and 10% in the faeces. The plasma half-life of morphine is 2-6 hours. Fecal elimination is low (<10%)

5.3. Preclinical safety data

In vitro and in vivo experiments have shown that morphine can be genotoxic. In vitro studies have shown that morphine does not cause chromosomal abnormalities in the mouse spleen. However, morphine has been found to cause DNA fragmentation in human lymphomatic cells.

Morphine was found to increase bone marrow cells and immature erythrocytes in micronucleus test in vivo in mice. Morphine is responsible for the occurrence of some chromosomal abnormalities in lymphocytes and spermatids. Studies have been conducted on the carcinogenic effect of morphine. However, the significance of these data for humans is unknown.

Teratogenic and embryotoxic effects of morphine were observed in animal experiments. It has caused the pups' difficulty in survival after birth, behavioral and brain impairment. There were no toxic effects on the fetus from morphine treatment in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Sodium chloride

Water for Injection

6.2. Incompatibilities

MORPHINE HYDROCHLORIDE solution should not be mixed with preparations containing aminophylline, phenobarbital sodium, meperidine HCl, thiopental sodium.

6.3. Shelf life

36 months

6.4. Special precautions for storage

Store at room temperature below 25 °C, protected from light.

6.5. Nature and contents of container

Packaging containing 1 mL 10 ampoules.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Osel İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad.No:52

34820 Beykoz / İSTANBUL

Tel: (0216) 320 45 51

Fax: (0216) 320 41 56

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

192/38

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

First authorisation date: 30.06.1999

Renewal date of authorisation: 29.04.2005

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT



KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MORFİN HİDROKLORÜR Osel 0.01 g/1 mL Enjeksiyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 mL'lik ampul 0,01 g morfin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul.

Berrak, renksiz veya soluk sarı-kahverengi, partikülsüz, steril çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Akut ve şiddetli ağrılar: Kırık, çıkık, yaralanma, uzuvların kopması, ezilmesi, yanıklar, travmalar, miyokard enfartüsü, böbrek taşına bağlı kolikler, penetran ülser ağrıları.
- Kanser ağrıları, metastatik karsinom, terminal hastalıklar: Bu hastalarda morfin uzun süre ve düzenli verilmelidir.
- Postoperatif ağrılar: Hastanın erken harekete geçmesine yardımcı olur.
- Obstetrik analjezi
- Ortopedik ve diagnostik manipülasyonlar
- Akciğer ödemi ve akut sol ventrikül yetmezliği: Morfin korku ve anksiyeteyi gidermesi, oksijen sarfiyatını azaltması ve konjestiyonlu akciğerden kanı periferiye yöneltmesi ile bu durumda dramatik bir iyileşme sağlar. Ancak iritanlara bağlı akciğer ödeminde kullanılmamalıdır.
- Preanestezik medikasyon olarak: Özel bir endikasyon olmadıkça kullanılmamalıdır.
- Kardiyovasküler cerrahide: İnhalasyon anestezikleri ve i.v. olarak verildiğinde kalp indekslerini ve santral venöz ve pulmoner arterial basıncını arttırdığı ve minimal dolaşım rezervi olan hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir.



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

Morfin enjeksiyonları alışkanlık oluşmasını önlemek için etkili en ufak 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 dakikada bir 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, irritasyon ve endürasyona 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 farmakokinetiği yeterli düzeyde araştırılan 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.

43. Kontrendikasyonlar

MORFİN HİDROKLORÜR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Morfine karşı aşırı duyarlılık
- Akut solunum yetmezliği
- Etiyolojisi bilinmeyen akut karın sendromu
- Oddi sfinkter spazmı, safra daralması, pilorospazm, şiddetli karaciğer yetmezliği
- Safra yollarıyla ilgili cerrahi girişimlerden sonra
- Özellikle siyanoz veya aşırı bronşiyal sekresyonun eşlik ettiği solunum depresyonu
- Kafa travması, intrakraniyal hipertansiyon, konvülsiyon, koma
- Akut alkolizm veya alkol, barbitürat ve fenotiazin zehirlenmesi
- 1 yaşından küçük çocuklara veya prematüre bebeklere ameliyat öncesinde uygulanmamalıdır.
- Paralitik ileus
- Ağır merkezi sinir sistemi depresyonu
- İlerlemiş respiratuvar asidoz
- Şok
- Eklampsi
- Miksödem
- Kor pulmonale
- Bronşiyal astım
- Epilepsi, status epilepticus
- Beyin ödemi
- Kardiyak aritmi
- MAO inhibitörleri kullanıyor olmak veya son 14 gün içinde kullanmış olmak
- Prematüreler, yeni doğmuşlar
- İleri hipovolemi ve hemoraji

44. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Morfin bağımlılığa neden olabilen bir narkotiktir; tekrarlanan uygulamaları takiben fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişir.
- Uzun süreli tedavinin aniden kesilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir: bu nedenle ilaç tedavi süresine, uygulanan doza ve ağrıya göre kademeli olarak bırakılır.
- Tekrarlanan morfin uygulaması sonrası terapötik dozlarda tedavinin bir veya iki hafta sonrasında psişik ve fiziksel bağımlılık gelişir. Bazı durumlarda, bağımlılık sadece 2-3 gün sonrasında görülebilir.
- Uzun süreli tedavinin kesilmesiyle 36 ve 72. saat arasında en üst düzeye ulaşan yoksunluk sendromu oluşur. Sendromun belirtileri: midriyazis, gözyaşı, burun akıntısı, hapsirme, kaslarda titreme, halsizlik, terleme, anksiyete, irritabilite, uykusuzluk, bulantı, kusma, diyare, dehidratasyon, hemokonsantrasyon ve lökositoz, karın ve kas krampları, taşikardi, hipertermi, hipertansiyon.
- Psikotrop ilaçlara bağımlılık öyküsü olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.
- Morfin 1 yaş altı çocuklara, yeni doğan ve prematürelere preoperatif durumda uygulanmamalıdır.
- Analjezik etkilere, merkezi yan etkilere ve gastrointestinal sisteme karşı özel hassasiyet göz önünde bulundurularak özellikle böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda, yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda dozaj azaltılmalıdır.
- Morfin, ağır myastenia hastalarına, böbrek/karaciğer ve adrenokortikal yetmezliği olan hastalara, hipotiroidili hastalara, intrakranial hipertansiyon durumlarındaki, prostat hipertrofisinde ve şok durumundaki hastalara dikkatli uygulanmalıdır.
- Solunum yetmezliği olan hastalarda akciğer fonksiyonları takip edilmelidir. Somnolans, dekompanseasyonun bir belirtisidir.
- Tedavi öncesinde ve sırasında konstipasyonu takip etmek önemlidir.
- Eğer çözelti berrak değilse kullanılmamalıdır.
- Hipovolemi olgularında morfin kollapsusa neden olabilir. Hipovolemi morfin enjeksiyonundan önce düzeltilmelidir.
- MAO inhibitörleri ile tedavi sırasında veya yakın zamanda bırakılmış olması durumlarında dikkatli olunmalıdır.
- Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

45. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımı sedasyonu artırarak ve tansiyonu düşürerek morfin etkisini artırabilir.
- Alkol morfinin sedasyon etkisini artırabilir. Dikkat bozukluğuna sebep olur.
- Diğer morfin türevleri, benzodiazepinler, barbitüratlarla kullanımı solunum depresyon riskini artırır.
- Morfinin depresan etkisi santral sinir sistemi depresanları tarafından kuvvetlendirilir: anestezikler, hipnotik ve anksiyolitikler, antidepresanlar ve sedatif H1 antihistaminikler,



- fenotiyazinler, nöroleptikler, merkezi antihipertansifler, talidomid, baklofen.
- Opioid agonistleri-antagonistleri (buprenorfin, nalbufin, pentazosin) yoksunluk sendromu gelişimi riski ile kompetitif etkiyle veya reseptör blokajı ile morfinin analjezik ve antitüssif etkilerinin azalmasına yol açabilir.
 - Rifampisin: morfinin ve aktif metabolitlerinin konsantrasyonunu ve etkinliğini azaltır.
 - Rifampisin ile tedavisi süresi sırasında ve sonrasında morfin dozu ayarlanmalıdır ve klinik izleme gerekir.
 - Morfin çizgili kas miyorelaksanlarının nöromüsküler blokajını kuvvetlendirir. Bazı akrep cinslerine ait toksinlerin etkisini kuvvetlendirir. Özellikle *Centruroides sculpturatus* Ewing ve *Centruroides gertschi* Stahnke cinsi akrep sokmalarında morfin kullanılmamalıdır.
 - Morfin konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan diüretiklerin etkisini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

46. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hamilelerle ilgili sınırlı olan veriler morfinin fetüs/ yenidoğan malformasyon sıklığını arttırdığını göstermemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler malformasyonların oluşabileceğini göstermiştir. Önlem amacıyla hamilelik sırasında morfinin kullanılmaması gerekir. Hamileliğin 2. trimesteri sırasında morfin kullanılmamalıdır. Morfin plasentadan geçebilir ve yenidoğanda solunum depresyonuna yol açabilir. Anne bağımlılığı durumunda yenidoğanda gastrointestinal (diyare, bulantı vb.) veya nörolojik (irritabilite, konvülsiyon, tremor gibi) bulgular ile karakterize yoksunluk sendromu görülebilir. Bu durumda yenidoğan izlenmelidir.

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



Laktasyon dönemi

Anne sütüne morfinin geçmesi ile ilgili bilgiler yetersizdir. Emzirilen çocuklar için risk düşünülmelidir. Çocuğun emzirilmesi ve annenin tedavisi için avantaj düşünülerek tedavinin veya emzirmenin durdurulmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Yeterli veri bulunmamaktadır.

47. 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.

48. 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).

Morfin hidroklorür kullanımı ile en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, kusma, konstipasyon, miyozis, uyuşukluk, sıcaklık hissi, ekstremitelerde ağırlık ve yüzde kızarmadır.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Doz ve süre ile artan fiziksel ve psikolojik bağımlılık, ilacın ani durdurulmasına bağlı olarak yoksunluk sendromu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sedasyon, konfüzyon, kâbus görme, halüsinasyon, ajitasyon, uyku hali

Seyrek: İntrakranial hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum depresyonu, apne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, konstipasyon

Seyrek: Kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker, kontakt dermatit



Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu, dizüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde ağrı, tahriş

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).

49. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Stupor, koma, solunum depresyonu, siyanoz, hipotansiyon, hipoksi, şok, bilateral simetrik miyozis, oligüri, hipotoni, konvulsyonlar (özellikle çocuklarda ve yenidoğanlarda), hipotermi, şiddetli sinirlilik veya huzursuzluk, akciğer ödemi ve pnömoni görülebilir.

Tedavi

Tedavi için solunum yolları açık tutulur ve suni ventilasyon uygulanır. Nalokson 0,4 mg dozda 2-3 dakika aralarla i. V. olarak verilir (çocuklarda 0,01 mg/kg). Eğer total 10 mg nalokson verildikten sonra solunum depresyonu düzelmezse konulan teşhis yeniden gözden geçirilmelidir. Akciğer ödemi varsa pozitif-basınçlı solunum uygulanmalıdır.

Uyarı: morfine bağımlı kişilerde, çok yüksek dozdaki nalokson enjeksiyonu bağımlılık sendromuna yol açar. Bu hastalarda nalokson kademeli dozlarla dikkatli bir şekilde enjekte edilmelidir.

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 sıklık-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 eksitasyon ve konvülsiyonlara neden olur.

Analjezik Etki: Morfin ağrı hissini selektif olarak etkiler. Dokunma, vibrasyon, işitme gibi duyular 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 eşiğini 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.

Bulantı 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 sensibilesini 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 CO_2 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 paraventriküler nükleusu stimüle ederek veya adrenal salgısını artırarak hiperglisemi yapabilir.

52. 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).

53. Klinik öncesi güvenlik 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.

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

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altında oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 mL'lik 10 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imhaedilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

OSEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akbaba Mah. Maraş Cad. No.:52
34820 Beykoz/İSTANBUL
Tel: 0216 320 45 50
Faks:0216 320 41 56



8. RUHSAT NUMARASI

192/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 29.04.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ



OSEL İLAC SAN. ve TİC. A.Ş.
Akbaşı Mah. Maraş Cad.No:52
Beşiktaş / İSTANBUL / TÜRKİYE
Müşteri Hizmetleri: 0212 320 45 50 (Pbx)
Fax: 0212 320 45 56
Araştırma Kurumu V.D. 196 003 5933