

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 enfarktüsü, 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 irritanlara 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.

4.2. 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, 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 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.

4.3. 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
- Prematürel, yeni doğmuşlar
- İleri hipovolemi ve hemoraji

4.4. 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, hapşırma, 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 hipertrofinde ve şok durumundaki hastalara dikkatli uygulanmalıdır.
- Solunum yetmezliği olan hastalarda akciğer fonksiyonları takip edilmelidir. Somnolans, dekompanstasyonun 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.

4.5. 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: anestezipler, 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 nöromusküler 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.

4.6. 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.

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).

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).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Stupor, koma, solunum depresyonu, siyanoz, hipotansiyon, hipoksi, şok, bilateral simetrik miyozis, oligüri, hipotoni, konvulsiyonlar (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 encefalin, 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 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 eşliğini 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

arttırır.

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 arttırır ve Oddi sfinkterinde spazma sebep olur. Üreterlerin alt üçte birinde tonus ve kontraksiyanları arttırır. 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 arttırır. 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 adrenalin salgısını arttırarak 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'i 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 anormalliğe 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 imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

OSEL İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No.:52

34820 Beykoz/İSTANBUL

Tel: 0216 320 45 51

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