

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MORFİA CR 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 100,00 mg kontrollü salım sağlayan morfin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım sağlayan film tablet.

Gri renkli, yuvarlak, bikonveks, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MORFİA CR, uzun süren, şiddetli ve kronik ağrının kontrolünde endike bir opioid agonisttir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Zayıf opioidler (ör. dihidrokodein) ile kontrol edilemeyen şiddetli ağrılarda 12 saatte 30 mg ile tedaviye başlanabilir. Daha önce normal salınan oral morfin sülfat uygulanan hastalara aynı toplam günlük dozda MORFİN CR tablet, 12 saatlik aralıklarla bölünmüş dozlar halinde verilmelidir.

Artan şiddetteki ağrılarda morfin sülfat dozu arttırılmalıdır. Doz mümkün olması halinde %30-50 arttırılabilir. Doğru doz, ağrıyı kontrol etmek için yeterli olan ve 12 saat içinde advers etki göstermeyen veya tolere edilebilen dozdur.

200 mg'lık dozu, daha önce morfin sülfatden daha düşük etkili veya başka bir opioid ile stabil bir analjezik doz titrasyonu yapılmış hastalar için önerilir.

Parenteral morfin sülfat yerine MORFİA CR tablet alan hastalarda, oral uygulamaya bağlı ağrı kesici etkide herhangi bir azalmayı telafi etmek için yeterli bir doz artışı yapılmalıdır. Çoğunlukla, artan ihtiyaç %100 düzeyindedir. Bu tür hastalarda bireysel doz ayarlaması gereklidir.

Çocuklar:

Şiddetli kanser ağrısı olan çocuklar için, 12 saate bir 0,2-0,8 mg/kg aralığı içinde bir başlangıç dozu önerilir. Dozlar yetişkinler için kullanılan doza titre edilmelidir.

Uygulama şekli:

Hastalar, MORFİA CR tabletin kırılmadan, çiğnenmeden, ezilmeden veya çözülmeden kullanılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Kırılmış, çiğnenmiş, ezilmiş veya çözülmüş MORFİA CR'nin alınması ilaç salınımını arttırarak doz aşımı ve ölüm riskini arttırır (*Bkz. 4.9. Doz aşımı ve tedavisi*).

MORFİA CR 12 saat aralıklara uygulanmalıdır. Dozaj, ağrının şiddetine, hastanın yaşı ve analjezik gereksinim öyküsüne bağlı değişiklik gösterir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Morfine, morfin tuzlarına veya ürünün herhangi bir bileşenine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (Bkz 6.1. Yardımcı maddelerin listesi)
- Solunum depresyonu olan hastalarda
- Kafa travması olan hastalarda
- Paralitik ileus
- Gecikmiş mide boşalması durumunda
- Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında
- Akut hepatik hastalıklarda
- Akut abdomen durumunda
- Monoamin oksidaz inhibitörleri ile eşzamanlı veya monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanımı kesildikten sonra iki hafta içinde uygulanması
- 1 yaşın altındaki çocuklarda
- Preoperatif kullanımda ve postoperatifte ilk 24 saat kullanımı önerilmez.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm narkotiklerde olduğu gibi, yaşlı, hipotiroidizm ve önemli ölçüde böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Solunum fonksiyon bozukluğu, ağır bronşiyal astım, konvülsif hastalıklar, akut alkolizm, deliryum tremens, yüksek intrakraniyal basınç, hipovolemi ile birlikte hipotansiyon, ciddi kor pulmonale, madde bağımlılığı öyküsü olan hastalarda, opiat bağımlılığı olan hastalarda, safra yolu hastalıkları, pankreatit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, prostat hipertrofisi ve adrenokortikal yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

MORFİA CR kullanımı sırasında paralitik ileus görülmesi veya şüphe oluşması durumunda MORFİA CR kullanımı derhal kesilmelidir.

Morfin sülfat, epilepsi öyküsü olan hastalarda nöbet eşiğini düşürebilir.

Opioid aşırılığının en büyük riski solunum depresyondur.

Ek ağrı giderici prosedürlerin uygulanması (örneğin, ameliyat, pleksus blokajı) durumunda müdahale öncesi 24 saat içinde MORFİA CR uygulanmamalıdır.

MORFİA CR ile daha ileri bir tedavi öngörülüyorsa yeni postoperatif tedavi ihtiyacına göre doz ayarlanmalıdır.

MORFİA CR ameliyat sonrasında dikkatle kullanılmalıdır. Abdominal cerrahi sonrasında intestinal motilite bozulur; normal bağırsak fonksiyonu sağlanana kadar MORFİA CR kullanılmamalıdır.

Uzatılmış salınımlı morfin sülfat ürünlerin farklı markaları arasındaki biyoeşdeğerlik çalışmalarının güvenilirliği mümkün olmayabilir. Bu nedenle; öncelikle etkili dozun hastalarda titre edilmesi üzerinde durulmalıdır ve MORFİA CR formundan diğer yavaş, yavaş salınımlı ya da uzatılmış salınımlı formlara ya da diğer etkili narkotik analjezik preparatlara; yeniden titre etmeden ve klinik değerlendirme yapmadan geçilmemelidir.

Kronik kullanımda ilaca karşı tolerans gelişebilir ve ağrı kontrolünü sağlamak için giderek daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Bu ürünün uzun süreli kullanımı fiziksel bağımlılığa yol açabilir ve tedavisinin ani kesilmesinden sonra bir yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir. Yoksunluk semptomlarını önlemek için doz azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır.

Ek doz artışına cevap vermeyen, özellikle yüksek doz morfin sülfat ile nadiren hiperaljezi meydana gelebilir. Bu durumda morfin sülfat dozunun azaltılması veya opioid değişikliği gerekebilir.

Morfin sülfat diğer güçlü opioid agonistlere benzer bir istismar profiline sahiptir. Morfin sülfat gizli ya da belirgin bağımlılık hastalığı olan kişiler tarafından suistimal edilebilir. Morfin sülfat gibi opioid analjeziklerin, psikolojik bağımlılık geliştirme potansiyeli vardır. Alkol ve uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir.

Hastalar, MORFİA CR tabletin kırılmadan, çiğnenmeden, ezilmeden veya çözülmeden kullanılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Kırılmış, çiğnenmiş, ezilmiş veya çözülmuş MORFİA CR'nin alınması ilaç salınımını arttırarak doz aşımı ve ölüm riskini arttırır.

Oral dozaj formların parenteral olarak suistimal edilmesi ölümcül olabilen advers reaksiyonlar ortaya çıkarabilir.

Alkol ve MORFİA CR tabletlerin birlikte kullanımı MORFİA CR'nin istenmeyen etkilerini artırabilir; birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Morfin sülfat, trankilizanlar, genel anestezipler, fenotiazinler, hipnotikler ve sedatifleri dahil diğer SSS depresanları, kas gevşeticiler, anti-hipertansifler ve

gabapentinin etkisini artırır. Bu ilaçlar, morfin sülfatın olağan dozları ile kombinasyon halinde alındığında solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon veya koma ile sonuçlanan interaktif etkiler ile sonuçlanabilir.

Morfin sülfat, MAOI (Monoamin oksidaz inhibitörleri) ile birlikte ve bu tür ilaçları alan hastalarda tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır.

Alkol, morfin sülfatın farmakodinamik etkilerini arttırabilir, birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Asetilkolinin etkisini bloke eden ilaçlar, örneğin antihistaminikler anti-Parkinson ve antiemetikler, morfin sülfat ile etkileşime girerek antikolinerjik yan etkilerini güçlendirebilir.

Simetidin, morfin sülfatın metabolizmasını inhibe eder.

Rifampisin morfin sülfatın plazma konsantrasyonlarını düşürebilir.

Morfin sülfat ile ritonavirin birlikte kullanılmasına dair farmakokinetik veriler olmamasına karşın, ritonavir, morfin sülfatın glukuronidasyonundan sorumlu karaciğer enzimlerini indükler ve morfin sülfatın plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

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

Gebelik dönemi

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.

Yenidoğan solunum depresyonu riski nedeniyle MORFİA CR tabletlerin gebelikte ve doğum sırasında kullanımı önerilmemektedir. Kronik tedavi gören annelerin bebeklerinde yenidoğan yoksunluk belirtileri görülebilir.

Laktasyon dönemi

Morfin sülfat anne sütüne geçtiği için emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Morfin sülfatın hamile bir kadına uygulandığında fetüse zarar verip vermediği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Morfin sülfatın 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 ilacı reçete eden hekim tarafından uyarılmaları gereklidir.

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

Normal dozlarda, morfin sülfatın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, kabızlık ve uyku halidir. Morfin sülfat tabletler ile kronik tedavide, mide bulantısı ve kusma görülmesi seyrek fakat görülmesi durumunda tabletler bir antiemetik ile kombine edilebilir. Kabızlık uygun bir laksatif ile birlikte tedavi edilebilir.

İstenmeyen etkiler, Sistem Organ Sınıfına göre sıralanmış aşağıdaki sıklık tanımları kullanılarak belirtilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları			Alerjik reaksiyon	Anaflaktik reaksiyon Anaflaktoid reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar		Konfüzyon Uykusuzluk	Ajitasyon Öfori Halüsinasyonlar Değişken ruh hali	İlaç bağımlılığı Disfori Düşünce bozuklukları
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi Baş ağrısı Koordinesiz kas kasılmaları Somnolans	Konvülsiyonlar Hipertoni Miyoklonus Paraestezi Senkop	Hiperaljezi (Bkz. Bölüm 4.4)
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları	Miyozis
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo	

Kardiyak hastalıklar			Palpitasyonlar	Bradikardi Taşikardi
Vasküler hastalıklar			Yüzde kızarma Hipotansiyon	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Bronkospazm Pulmoner ödem Solunum depresyonu	Öksürük refleksinin azalması
Gastrointestinal hastalıklar	Konstipasyon Bulantı	Abdominal ağrı Anoreksi Ağız kuruluğu Kusma	Dispepsi İleus Tat değişikliği	
Hepato-biliyer hastalıklar			Hepatik enzimler artması	Safra ağrısı Pankreatitin şiddetlenmesi
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Hiperhidrozis Döküntü	Ürtiker	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Üriner retansiyon	Üretra spazmı
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Amenore Libido azalması Eretil disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Astenik şartlar Kaşıntı	Periferik ödem	İlaç toleransı İlaç kesilme 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

Morfin sülfatın akut doz aşımı, solunum depresyonu, stupor ve komaya ilerleyen somnolans, iskelet kası flasisitesi, soğuk ve nemli cilt, kontrakte pupiller ve bazı vakalarda akciğer ödemi, bradikardi, hipotansiyon ve ölüm ile kendini gösterir.

Dolaşım yetmezliği ve derinleşen koma daha ciddi vakalarda görülebilir. Aşırı doz

ölüme neden olabilir. Opioidlerin aşırı doz kullanımında böbrek yetmezliğine ilerleyen rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Uzatılmış salım dozaj formundaki tabletin kırılıp uygulanması ani bir şekilde morfin sülfatın serbest kalmasına yol açabilir; bu durum ölümcül aşırı doza neden olabilir.

Tedavi

Havayolu açıklığının sağlanmasına ve destekli veya kontrollü ventilasyonuna uygulanmasına öncelikle dikkat edilmelidir. Oral aktif kömür (yetişkinler için 50 g çocuklar için 1 g / kg), madde alındıktan sonra bir saat içinde uygulanmalıdır.

Saf opioid aşırı doz kullanımında opioid antagonistleri spesifik antidotlardır. Diğer destekleyici önlemler gerekli ise uygulanmalıdır.

Massif aşırı dozda morfin sülfat için, 0,8 mg naloksan intravenöz uygulanır. 2-3 dakikalık aralıklarla gerekli ise tekrarlanır. Alternatif olarak 500 ml normal tuzlu suda veya %5 dekstroz çözeltisinde (0.004 mg/ml) 2 mg naloksan infüzyonu uygulanabilir.

İnfüzyon, önceki boluslarıyla aynı hızda ve hastanın cevabına göre olmalıdır. Ancak, naloksanın etki süresinin nispeten kısa olması nedeniyle, spontan solunum güvenliliği yeniden sağlanana kadar hasta dikkatle izlenmelidir.

MORFİA CR tabletler kullandıktan sonra 12 saate kadar morfin sülfat salınımına devam edecektir ve bu sebeple morfin sülfatın yüksek doz kullanımı düzenlenmelidir.

Daha az ciddi olan doz aşımı için; 0,2 mg naloksan intravenöz yoldan ve eğer gerekliyse 0,2 mg naloksani takiben her iki dakikada 0,1 mg doz artışı ile intravenöz yoldan kullanılır.

Naloksan; klinik olarak önemli respiratör ya da sekonder solunum depresyon döngüsü varlığında kullanılmamalıdır. Naloksan; morfin sülfata bağımlılığı bilinen ya da şüpheli olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Bu gibi durumlarda; opioid etkilerini tam veya ani geri çekilmesi ile bir akut kesilme sendromuna yol açabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğal opium alkaloitleri

ATC kodu: N02AA01

Morfin sülfat, MSS, özellikle Mü ve daha az bir ölçüde Kappa reseptörlerinin bir agonisti olarak işlev görür. Mü alıcılarının, supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve Kappa reseptörlerinin, spinal analjezi, miyozis ve sedasyona aracılık ettiği düşünülmektedir.

Santral Sinir Sistemi üzerine etkileri

Morfin sülfatın terapötik değerinin temel eylemi analjezi ve sedasyondur (uyku hali ve anksiyoliz). Morfin sülfat beyin sapındaki solunum merkezleri üzerinde direkt etki ederek solunum depresyonuna neden olur.

Morfin sülfat, medulladaki öksürük merkezine direkt etki ederek öksürük refleksini baskılar. Antitussif etkiler genellikle analjezi için gerekli olan dozun altındaki dozlarda meydana gelebilir. Morfin sülfat, tamamıyla karanlıkta bile miyozise sebep olur. Pinpoint pupil narkotik doz aşımının bir işaretidir ama patognomonik değildir (örn. hemarajik veya iskemik kökenli pontin lezyonları da benzer bulgular oluşturabilir). Morfin sülfat doz aşımı ile hipokside miyozis yerine belirgin midriyazis görülebilir.

Gastrointestinal kanal ve diğer düz kaslar üzerine etkileri

Morfin sülfat midenin antrumunda ve duodenumda düz kas tonusundaki artış ile ilişkili olarak motilitede bir azalmaya sebep olur. Gıdanın sindirimi ince bağırsakta gecikir ve ilerletici kontraksiyonlar azalır. Spazm olan noktada tonus artarken kolondaki ilerletici peristaltik dalgalar azalır. Sonuç konstipasyondur. Morfin sülfat gastrik, biliyer ve pankreatik salgılarda azalmaya, Oddi sfinkterinin spazmına ve serum amilazında geçici yükselmelere sebep olabilir.

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Morfin sülfat, periferel vazodilatasyonla ilişkili veya ilişkili olmadan histamin açığa çıkmasına sebep olabilir. Histamin salınımı ve/veya periferel vazodilatasyon bulguları kızarma, kaşıntı, kırmızı göz, terleme ve/veya ortostatik hipotansiyon içerebilir.

Endokrin sistem üzerine etkileri

Opioidler hipotalamus-hipofiz-adrenal veya -gonadal eksenleri etkileyebilir. Prolaktin hormonu seviyelerinde artış, plazma kortizol seviyelerinde ve düşük veya normal ACTH, LH veya FSH düzeyleri ile ilişkili testosteron düzeylerinde azalma görülebilir. Bazı premenopozal kadınlarda düşük östrojen seviyeleri olabilir. Bu hormonal değişiklikler sebebiyle klinik semptomlar gözlenebilir.

Diğer farmakolojik etkiler

Opioidlerin *in vitro* ve hayvan modellerinde bağışıklık sisteminin bileşenleri üzerine çok çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemleri bilinmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Morfin sülfat tablet iyi emilir ve genel olarak, doruk plazma konsantrasyonları uygulamadan sonra 1-5 saat içinde elde edilir. Hızlı salınan oral çözelti formu ile eşdeğer doza uygulandığında yararlanımı tamdır. Morfin sülfat eşit dozda intravenöz formu ile karşılaştırıldığında daha düşük bir biyoyararlanım ile sonuçlanan, önemli bir ilk-geçiş etkisine tabidir.

Metabolizma ve dağılım

Morfinin majör metabolik transformasyonu, olan morfin 3-glukuronid ve morfin 6-glukoronid'e glukuronidasyonudur.

Eliminasyon

3-glukuronid ve morfin sülfat 6-glukoronid metabolitleri renal yoldan atılır. Bu metabolitler safra içine salgılanır, hidrolize uğrayabilir ve sonra olabilir.

Hastalar MORFİA CR'nin dozlarının geniş aralığı kullanılarak uygun şekilde ağrının kontrolü açısından titre edilir. Sonuçta; hastalar arasında gerekli olan doz miktarında büyük değişiklikler vardır. 12 saatlik minimum doz 5 mg'dır ve 12 saatlik 5,6 g doz kaydedilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde yer verilen prelinik bilgiler dışında ek bir bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Talk
Magnezyum stearat
Hidroksietil selüloz
Setostearil alkol
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Polietilen glikol
Siyah demir oksit
Sarı demir oksit
FD&C mavi no.2

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.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 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

34485 Sancaktepe/İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/402

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ