

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МОРФИН

Регистрационный номер: ЛП-006023

Торговое наименование: Морфин

Группировочное наименование: морфин

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

морфина гидрохлорида тригидрат – 2,00 мг или 6,00 мг или 20,00 мг

Вспомогательные вещества:

динатрия эдетат – 0,10 мг, лимонной кислоты моногидрат – 7,00 мг, вода (вода очищенная) – до 1 мл.

Описание:

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее наркотическое средство.

Относится к Списку II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Код АТХ: [N02AA01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Морфин выполняет функцию агониста опиоидных рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), главным образом, μ - (мю-), и, в меньшей степени, κ - (каппа-) опиоидных рецепторов. Предполагается, что супраспинальная анальгезия, угнетение дыхания и эйфория развиваются благодаря воздействию на μ -опиоидные рецепторы, в то время как спинальная анальгезия, миоз и седативное действие опосредуются через κ -рецепторы.

Центральная нервная система

Основные терапевтические эффекты морфина проявляются в виде анальгетического и седативного действия (а именно, снотворного и анксиолитического). Морфин угнетает дыхание путем прямого воздействия на дыхательные центры в стволе головного мозга. Морфин подавляет кашлевой рефлекс, непосредственно снижая возбудимость кашлевого центра в продолговатом мозге. Противокашлевое действие морфина проявляется в дозах, меньших, чем те, которые вызывают анальгетическое действие.

Морфин вызывает возбуждение центра глазодвигательного нерва (миоз) даже в полной темноте. Точечные зрачки являются признаком передозировки наркотика, но характерны и для некоторых других состояний, например, геморрагических или ишемических повреждений мозга головного мозга. Выраженный миодриаз в большей степени, чем миоз, может наблюдаться при гипоксии в комплексе симптомов передозировки морфина.

Желудочно-кишечный тракт и другие гладкие мышцы

Морфин ослабляет перистальтику, повышая одновременно тонус гладкомышечных сфинктеров антрального отдела желудка и 12-перстной кишки. Переваривание пищи в тонкой кишке замедляется, а перистальтика снижается. Активность перистальтики толстой кишки уменьшается, в то время как ее мышечный тонус повышается вплоть до развития спазма, приводящего к запору. Морфин, как правило, повышает тонус гладких мышц, особенно, сфинктеров желудочно-кишечного и желчевыводящего трактов. Морфин может вызывать спазм сфинктера Одди, повышая, таким образом, давление в желчевыводящих путях.

Сердечно-сосудистая система

Морфин может способствовать высвобождению гистамина и возможной последующей периферической вазодилатации. Симптомы высвобождения гистамина и/или периферической вазодилатации могут включать кожный зуд, ощущение жара, покраснение белковой оболочки глаз, усиление потоотделения и/или ортостатическую гипотензию.

Эндокринная система

Опиоиды могут оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему или половые железы. Возможные изменения могут включать повышение пролактина и снижение кортизола в плазме крови в сочетании с неадекватно низким или нормальным уровнем адренокортикотропного, лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормонов. Клинические симптомы могут отражать эти гормональные изменения.

Другие фармакологические эффекты

Результаты исследований *in vitro* и исследований на животных указывают на возможность воздействия естественных опиоидов, таких как морфин, на компоненты иммунной системы; клиническая значимость этих изменений не определена.

Фармакокинетика

Всасывание

Адсорбируется в ЖКТ с абсолютной биодоступностью, составляющей приблизительно 25-30%. После приема пиковые плазменные концентрации морфина, составляющие $8,3 \pm 5,4$ нг/мл, достигаются через 1,1 часа. Применение 15 мг однократной дозы морфина 4 раза в день у пациентов с онкологическими заболеваниями приводит к достижению максимальных концентраций, равных $13,62 \pm 3,2$ нг/мл, и минимальных концентраций, равных $4,7 \pm 2,0$ нг/мл. Морфин подвергается выраженному эффекту первого прохождения через печень, что объясняет более низкую его биодоступность при приеме внутрь по сравнению с парентеральным введением.

Распределение

Распределяется по всему организму и достигает высоких концентраций в почках, печени, легких и селезенке, минимальные же концентрации были обнаружены в мозге. Объем распределения находится в диапазоне между 1,0 и 4,7 л/кг.

Метаболизм

Происходит в кишечнике и печени, в результате образуются глюкурониды морфина: морфин-3-глюкуронид, а также морфин-6-глюкуронид. Последний рассматривается как фармакологически активный.

Выведение

Морфин в виде глюкуронидов выводится преимущественно почками с периодом полувыведения, равным 2-3 часам (имеется большая вариабельность среди пациентов), который соответствует клиренсу 21-27 мл/мин/кг. Глюкурониды морфина выводятся также с желчью (7-10%) и могут подвергаться гидролизу с последующей реабсорбцией. У пациентов пожилого возраста часто наблюдается измененная экскреторная функция с более высокими плазменными концентрациями морфина. У пациентов с нарушенной функцией почек отмечаются увеличенные концентрации глюкуронидов морфина в плазме. Печеночная недостаточность снижает метаболизм морфина. Морфин проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьер и в грудное молоко. Полагается, что у младенцев происходит аккумуляцию лекарственного вещества.

Показания к применению

Острый и хронический болевой синдром сильной интенсивности, не купируемый другими лекарственными средствами.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к морфину и/или любому из других компонентов препарата;
- угнетение дыхания;
- черепно-мозговая травма без обеспечения мониторингирования дыхания пациента;

- паралитическая кишечная непроходимость (илеус);
- острая абдоминальная боль неизвестной этиологии;
- замедленная эвакуация из желудка;
- бронхообструктивные заболевания;
- острые заболевания печени;
- одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (MAO) или в течение 14 дней после его прекращения;
- в предоперационном периоде или в течение первых 24 часов после операции;
- выраженное угнетение ЦНС;
- феохромоцитомы;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- кормление грудью (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

Пациентам со следующими заболеваниями

- нарушения дыхательной функции;
- тяжелая бронхиальная астма;
- судорожные синдромы;
- острая алкогольная интоксикация, алкогольный делирий;
- повышение внутричерепного давления;
- гипотензия с гиповолемией;
- «легочное» сердце тяжелого течения;
- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственной зависимостью, в том числе зависимость от опиоидов;
- заболевания желчевыводящих путей;
- панкреатит;
- воспалительные заболевания кишечника;
- гипертрофия предстательной железы;
- адренокортикальная недостаточность;
- заболевание почек и/или другие нарушения со стороны мочевыделительной системы;
- хроническое заболевание печени;
- гипотиреозидизм;
- состояния, сопровождающиеся сниженным дыхательным резервом, такие как кифосколиоз;
- риск развития паралитической непроходимости кишечника (илеус), хронический запор;
- в послеоперационном периоде и после хирургического вмешательства на органах брюшной полости.

Применение морфина может вызвать тяжелую гипотонию у пациентов, у которых способность поддерживать кровяное давление была нарушена гемостазом вследствие снижения объема крови или применения лекарственных препаратов, таких как фено-тиазины или некоторые анестетики.

Как и в случае с другими препаратами, содержащими морфин, пациенты, которые подвергаются хордотомии или другим хирургическим операциям для облегчения боли, не должны получать лекарственный препарат морфин в течение 24 часов перед операцией. При назначении лекарственного препарата в послеоперационном периоде необходимо корректировать дозу в зависимости от состояния пациента.

В данном лекарственном препарате содержится вещество, которое может показать положительный результат при исследовании на допинг-контроль.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Прим морфина противопоказан при беременности в связи с возможным угнетением дыхания и развитием лекарственной зависимости у плода; имеются данные о мутагенном эффекте морфина.

В случае даже кратковременного приема морфина в пре- и интранатальный период возможно угнетение дыхания у новорожденного ребенка. Кроме того, прием морфина в конце беременности, независимо от дозы, может вызвать синдром «отмены» у новорожденного (раздражительность, рвота, конвульсии, летальный исход). В связи с этим в случае приема морфина во время беременности требуется проведение мониторинга состояния новорожденных.

Период грудного вскармливания

В период грудного вскармливания прием морфина противопоказан (морфин проникает в грудное молоко и достигает там более высоких концентраций, чем в плазме крови матери). При необходимости применения препарата у женщины в период грудного вскармливания, на время лечения необходимо прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Дозы подбираются лечащим врачом индивидуально, в зависимости от выраженности болевого синдрома, возраста, состояния пациента и предшествующего применения опиоидных анальгетиков. В начале приема препарата рекомендована ежедневная оценка дозы.

Для взрослых пациентов с интенсивным болевым синдромом, ранее не получавших опиоидных анальгетиков, начальная доза составляет 5-10 мг каждые 4 часа.

Для взрослых пациентов с болевым синдромом, который не купируется более слабыми опиоидами, начальная доза составляет 10 мг каждые 4 часа.

При усилении боли можно использовать постепенно увеличивающиеся дозы препарата.

При переходе с парентерального введения морфина на пероральный прием первоначальная доза должна быть увеличена, во избежание уменьшения анальгетического эффекта. Эквивалентное соотношение перорального морфина к парентеральному: доза морфина, применяемого внутрь, в 2 раза больше, чем подкожная доза и в 2-3 раза больше, чем внутривенная доза.

При нарушении функции печени препарат не назначают или снижают дозу.

Лечение начинают с расчета пероральной начальной суточной дозы. При неэффективности новую суточную дозу рассчитывают и увеличивают с учетом дополнительных доз, введенных для купирования прорывных болей за предыдущие сутки. Разовая доза для лечения прорывных болей составляет 1/6 (5-10%) от суточной дозы морфина. Повышение суточной дозы проводится не более чем на 50-100% каждые сутки. Максимальная суточная доза морфина для пациентов с персистирующим болевым синдромом не ограничивается. При передозировке применяют налоксон в качестве антидота. В случае послеоперационного обезболивания пациентов с массой тела до 70 кг, назначают по 5 мг каждые 4 часа, пациентам с массой тела от 70 кг – по 10 мг каждые 4 часа. Не рекомендуется применение пероральных форм морфина непосредственно перед оперативными вмешательствами и первые 24 часа после них.

Для лиц, страдающих почечной недостаточностью, дозы должны быть ниже, чем для пациентов с нормальной почечной функцией, и приспособлены к состоянию пациента. Рекомендуется снижение дозы у *ослабленных и пожилых пациентов*.

В случае необходимости приема 5 мг для точности дозирования следует использовать лекарственный препарат «Морфин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг» производства ФГУП «Московский эндокринный завод».

Побочное действие

Классификация ВОЗ неблагоприятных побочных реакций по частоте развития: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$; $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактические и анафилактоидные реакции.

Нарушения психики: часто – спутанность сознания, бессонница; нечасто – возбуждение, эйфория, галлюцинации, «перепалды» настроения; частота неизвестна – разрывное мышление, наркотическая зависимость, дисфория.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, непроизвольное подергивание мышц, сонливость; нечасто – судорожные припадки, повышение внутричерепного давления, парестезии, потеря сознания, миоклонус; частота неизвестна – гиперальгезия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – расстройство зрительного восприятия; частота неизвестна – миоз.

Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения; частота неизвестна – брадикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (АД); частота неизвестна – повышение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – отек легких, угнетение дыхания, бронхоспазм; частота неизвестна – уменьшение кашля.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, запор; часто – боль в животе, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота; нечасто – кишечная непроходимость, извращение вкуса, диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности печеночных ферментов; частота неизвестна – желчная колика, обострение панкреатита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз, сыпь; нечасто – крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – задержка мочи; частота неизвестна – спазм мочеоточников.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – аменорея, снижение либидо, нарушение эрекции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, зуд; нечасто – периферические отеки; частота неизвестна – лекарственная толерантность, синдром «отмены».

При повторном применении морфина в течение 1-2 недель (иногда в течение 2-3 дней) возможно развитие привыкания (ослабления обезболивающего действия) и опиоидной лекарственной зависимости.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Холодный липкий пот, спутанность сознания, головокружение, сонливость, снижение АД, нервозность, усталость, миоз, брадикардия, резкая слабость, медленное затрудненное дыхание, гипотермия, тревожность, сухость во рту, делириозный психоз, внутричерепная гипертензия (вплоть до нарушения мозгового кровообращения), галлюцинации, мышечная ригидность, судороги, в тяжелых случаях – потеря сознания, остановка дыхания, кома.

Лечение

Промывание желудка, восстановление дыхания и поддержание сердечной деятельности и АД; внутривенное введение специфического антагониста опиоидных анальгетиков – налоксона в разовой дозе 0,2–0,4 мг с повторным введением через 2–3 минуты до достижения суммарной дозы 10 мг; начальная доза налоксона для детей – 0,01 мг/кг. Симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает действие спонтанных, седативных, местноанестезирующих, анксиолитиков и препаратов для общей анестезии.

Этанол, миорелаксанты и лекарственные средства, угнетающие ЦНС, усиливают депримирующий эффект и угнетение дыхания.

Бупренорфин (в т.ч. в предшествующей терапии) снижает анальгетический эффект других опиоидных анальгетиков; на фоне применения высоких доз агонистов μ -опиоидных рецепторов снижается риск угнетения дыхания, а на фоне применения низких доз агонистов μ - или κ -опиоидных рецепторов – повышается риск угнетения дыхания; ускоряет появление симптомов синдрома «отмены» при прекращении приема агонистов μ -опиоидных рецепторов на фоне лекарственной зависимости, при внезапной их отмене частично снижает выраженность этих симптомов.

Буторфанол, налбуфин или пентазоцин могут спровоцировать синдром «отмены» у пациентов, которые недавно использовали чистые агонисты, такие как морфин. Действие опиоидных анальгетиков, в свою очередь, может повлиять на эффект других соединений. Например, их действие на желудочно-кишечный тракт может приводить к уменьшению всасывания, например, мексилетина или снижению эффекта метопроламид, домперидона.

Налоксон снижает эффект опиоидных анальгетиков, а также вызванные ими угнетение ЦНС, дыхания; могут потребоваться большие дозы для нивелирования эффектов бупренорфина, буторфанола, налбуфина и пентазоцина, которые были назначены для устранения нежелательных эффектов морфина; может ускорять появление симптомов синдрома «отмены» на фоне наркотической зависимости.

Налтрексон ускоряет появление симптомов синдрома «отмены» на фоне наркотической зависимости (симптомы могут появиться уже через 5 минут после введения препарата, продолжаются в течение 48 часов, характеризуются стойкостью и трудностью их устранения); снижает эффект опиоидных анальгетиков (анальгезирующий, противодиарейный, противокашлевой); не влияет на симптомы, обусловленные гистаминовой реакцией.

Налорфин устраняет угнетение дыхания, вызванное морфином.

Плазменные концентрации морфина увеличиваются при одновременном приеме с ритонавиром.

При систематическом приеме барбитуратов, особенно фенobarбитала, есть вероятность уменьшения выраженности анальгезирующего действия опиоидных анальгетиков, стимулирует развитие перекрестной толерантности.

Одновременное применение ингибиторов МАО и их применение в течение 15 дней до начала и после окончания лечения морфином может привести к угрожающему жизни перевозбуждению и торможению ЦНС с возникновением гипер- или гипотензивных кризов.

При одновременном приеме с β -адреноблокаторами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, с допамин – уменьшение анальгезирующего действия морфина, с циметидином – усиления угнетения дыхания, с другими опиоидными анальгетиками – угнетение ЦНС, дыхания, снижение АД.

Хлорпромазин усиливает миотический, седативный и анальгезирующий эффекты морфина.

Производные фенотиазина и барбитуратов усиливают гипотензивный эффект и увеличивают риск возникновения угнетения дыхания.

Усиливает гипотензивный эффект лекарственных средств, снижающих АД (в т.ч. ганглиоблокаторов, диуретиков).

Морфин может снизить эффективность диуретиков, что связано с увеличением вазопрессина. Также возможно развитие острой задержки мочи и развитие спазма сфинктера мочевого пузыря.

Одновременное применение с антихолинергическими средствами повышает риск задержки мочи, возникновения запора (вплоть до кишечной непроходимости).

Хинидин повышает плазменную концентрацию морфина.

Конкурентно ингибирует печеночный метаболизм зидовудина и снижает его клиренс (повышается риск их обоюдной интоксикации).

Лекарственные средства с антихолинергической активностью, противодиарейные лекарственные средства (в т.ч. лоперамид) повышают риск возникновения запора вплоть до кишечной непроходимости, задержки мочи и угнетения ЦНС.

При одновременном приеме рифампицина и морфина снижается концентрация и эффективность морфина и его активных метаболитов; при одновременном лечении рифампицином и после его завершения требуется наблюдение клинического состояния и, при необходимости, подбор дозы морфина.

Если Вы принимаете какие-либо препараты, перед приемом морфина обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Особые указания

Поскольку алкоголь усиливает фармакодинамическое действие морфина, следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных средств, содержащих алкоголь.

Не использовать в ситуациях, где возможно возникновение паралитической кишечной непроходимости (илеуса). При угрозе возникновения паралитической кишечной непроходимости (илеуса) использование морфина должно быть немедленно прекращено.

Необходимо контролировать применение морфина у пациентов с повышенным внутричерепным давлением. Высока вероятность угнетения дыхания и дальнейшего повышения внутричерепного давления. Следует избегать применения морфина у пациентов со спутанным сознанием или комой.

У пациентов с предполагаемой операцией на сердце или другой операцией с интенсивным послеоперационным болевым синдромом, использование морфина следует прекратить за 24 часа до операции. Если впоследствии терапия будет показана, то режим дозирования выбирают с учетом тяжести операции.

При возникновении тошноты и рвоты можно применять комбинацию с фенотиазином. В случае компенсированной дыхательной недостаточности необходимо тщательно контролировать частоту дыхания. Сонливость является предупреждающим признаком декомпенсации.

Важно уменьшить дозу морфина при одновременном назначении других анальгетиков центрального действия, так как в этом случае существует риск внезапной остановки дыхания.

Пациентам с нарушением функции печени морфин необходимо назначать с осторожностью, требуется клинический мониторинг.

У пациентов пожилого и старческого возраста необходимо оценивать специфическую чувствительность к обезболивающему действию, влияние на ЦНС (спутанность сознания) и ЖКТ, а так же физиологическое снижение функции почек. В частности, необходимо проявлять осторожность при назначении первоначальной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При наличии заболеваний предстательной железы и мочевого пузыря возможен риск задержки мочи.

Для уменьшения побочного действия препаратов морфина на кишечник (запоры) необходимо систематическое профилактическое лечение, следует использовать слабительные средства.

Совместное назначение препаратов, действующих на ЦНС (антигистаминные, спонтанные, психотропные средства, антихолинергические, другие обезболивающие препараты), увеличивает риск побочных эффектов, их применение допускается только с разрешения и под наблюдением врача.

Все пациенты, принимающие опиоидные анальгетики, требуют особого наблюдения, существует риск развития лекарственной зависимости даже при адекватном медицинском использовании.

После внезапного прекращения длительного курса применения, спустя несколько часов, возможно развитие синдрома «отмены», характеризующегося следующими симптомами: беспокойство, раздражительность, озноб, расширение зрачков, приливы жара, потливость, слезотечение, насморк, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, боли в суставах, максимальные проявления возможны через 36-72 часа.

Синдром «отмены» можно предотвратить постепенным снижением дозы.

Применение морфина может дать положительные результаты при анализе на допинг. Последствия для здоровья при применении морфина не следует игнорировать, поскольку нельзя исключить тяжелые последствия его применения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Морфин способен нарушать внимание и быстроту реакций, в связи с чем, во время применения препарата следует отказаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь 2 мг/мл, 6 мг/мл, 20 мг/мл.

По 5 мл препарата в ампулы полимерные из полиэтилена высокого давления.

На ампулы наклеивают этикетки самоклеящиеся.

20 ампул вместе с инструкцией по применению препарата в пачку из картона.

Условия хранения

Список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту с ограничениями, предусмотренными для наркотических препаратов.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие

«Московский эндокринный завод»

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие

«Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

http://www.endopharm.ru