

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МОРФИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Морфин

Группировочное наименование: морфин

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

морфина гидрохлорида тригидрат (эквивалентный 8,56 мг морфина гидрохлорида) –
10,00 мг

Вспомогательные вещества:

динатрия эдетат – 0,5 мг, глицерол (глицерин) – 60 мг, хлористоводородной кислоты
раствор 0,1 М – до pH 3,0 - 5,0, вода для инъекций – до 1 мл

Описание: прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; природные алкалоиды опия.

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

Код АТХ: N02AA01

Фармакологические свойства

Морфин является агонистом опиоидных рецепторов (μ -, κ -, δ -). Активирует эндогенную антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС), а также изменяет эмоциональную окраску боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Фармакодинамика

Морфин повышает порог болевой чувствительности при стимулах различной модальности, тормозит условные рефлексы, обладает эйфоризирующим и умеренным снотворным действием, повышает тонус центра блуждающего нерва, угнетает центр рвоты, может стимулировать хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра, угнетает дыхательный центр, вызывает сужение зрачка за счет активации центра глазодвигательного нерва, повышает тонус бронхов и гладкомышечных сфинктеров внутренних органов (кишечника, желчевыводящих путей, мочевого пузыря), усиливает

сократительную активность миометрия, ослабляет перистальтику кишечника, тормозит секреторную активность желез желудочно-кишечного тракта. Несколько снижает основной обмен и температуру тела, стимулирует выделение антидиуретического гормона, вызывает расширение периферических кровеносных сосудов и высвобождение гистамина, что может привести к снижению артериального давления, покраснению кожи, усилению потоотделения, покраснению белочной оболочки глаз (склер). При подкожном введении эффект развивается через 10-20 минут и продолжается в течение 3-5 часов. Вызывает привыкание и лекарственную (опиоидную) зависимость (морфинизм).

Фармакокинетика

Объем распределения составляет 4 л/кг. С белками плазмы крови связывается 30-35 % препарата. Время достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) составляет 50-90 минут. Проникает через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер и обнаруживается в грудном молоке.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 2-4 часа.

Около 10 % парентерально введенного препарата выводится с мочой в течение 24 часов в неизменном виде, 80 % – в виде глюкуронидных метаболитов, оставшаяся часть экскретируется с желчью и выводится кишечником.

Показания к применению

Морфин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет для купирования сильной боли.

Противопоказания

- гиперчувствительность к морфину и другим опиоидам или любым другим компонентам препарата;
- паралитическая кишечная непроходимость (илеус);
- угнетение дыхания;
- выраженное угнетение ЦНС;
- острая алкогольная интоксикация, алкогольный психоз;
- хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма в фазе обострения;
- острая абдоминальная боль до установления диагноза;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), а также в течение 14 дней после их отмены.

С осторожностью

- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость, в том числе зависимость от опиоидов;
- алкоголизм;

- суицидальная наклонность;
- эмоциональная лабильность;
- нарушение сознания;
- заболевания, при которых следует избегать угнетения дыхательного центра и функции внешнего дыхания;
- хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма вне стадии обострения;
- легочное сердце;
- аритмия;
- повышенное внутричерепное давление;
- черепно-мозговая травма;
- гипотензия вследствие гиповолемии;
- гиперплазия предстательной железы;
- стриктуры мочеиспускательного канала;
- печеночная или почечная колика;
- желчнокаменная болезнь;
- обструктивные или воспалительные заболевания кишечника;
- панкреатит;
- печеночная или почечная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;
- феохромоцитомы;
- гипотиреоз;
- судорожный синдром;
- хирургические вмешательства на желчевыводящих путях, желудочно-кишечном тракте, мочевыводящей системе;
- общее тяжелое состояние пациента;
- пожилой возраст;
- детский возраст;
- при длительном применении препарата возникает риск снижения уровня половых гормонов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В период лечения мужчинам и женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные меры контрацепции в связи с мутагенными свойствами морфина.

Беременность

Данные о медицинском применении недостаточны для оценки потенциального тератогенного риска. Сообщалось о потенциальной связи с повышенной частотой развития грыж. Морфин проникает через плацентарный барьер. Исследования у животных свидетельствуют о потенциальных нарушениях у потомства при применении во время беременности: аномалии развития центральной нервной системы, задержка роста, атрофия яичек, нарушения в нейромедиаторных системах. Кроме того, у некоторых видов животных морфин оказывал влияние на половое поведение самцов и фертильность самок. В связи с этим, морфин допускается применять во время беременности, если польза для матери однозначно превышает риск для плода. Получены однозначные данные о мутагенности морфина: морфин является кластогеном, этот эффект в том числе проявляется в генеративных клеточных линиях.

При длительном применении во время беременности сообщалось о развитии синдрома «отмены» у новорожденных.

Роды

Морфин способен как удлинять, так и сокращать продолжительность схваток. Новорожденных, матерям которых вводили наркотические анальгетики во время родов, следует наблюдать на предмет угнетения дыхания и синдрома «отмены», а также вводить антагонисты опиоидных рецепторов при необходимости.

Грудное вскармливание

Морфин проникает в грудное молоко, его концентрация в нем превышает плазменную концентрацию у матери. Поскольку у новорожденных может достигаться клинически значимая концентрация, грудное вскармливание не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Препарат вводят подкожно. Методика введения препарата из шприц-тюбика указана в инструкции по использованию шприц-тюбика.

Дозы подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния пациента.

Взрослые пациенты

Обычная доза для взрослых подкожно – 10 мг (1мл). Обезболивающее действие развивается через 10-15 минут, достигает максимума через 1-2 часа и сохраняется в течение 3-5 часов.

Высшие дозы для взрослых подкожно: разовая – 20 мг (2 мл), суточная – 50 мг (5 мл).

Дети с момента рождения до 2 лет

Подкожно 100-200 мкг/кг массы тела (0,1-0,2 мг/кг) при необходимости каждые 4-6 часов, так, чтобы суммарная доза не превышала 15 мг (1,5 мл) в сутки.

Дети старше 2 лет

Подкожно 100-200 мкг/кг массы тела (0,1-0,2 мг/кг) при необходимости каждые 4-6 часов, так, чтобы суммарная доза в сутки не превышала 1,5 мг/кг массы тела.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – свистящее дыхание, гиперемия лица, сыпь кожи лица; *часто* – кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, отек лица, отек трахеи, ларингоспазм, озноб.

Психические нарушения: часто – нервозность, депрессия, спутанность сознания (галлюцинации, деперсонализация), бессонница; *редко* – беспокойный сон, у детей – парадоксальное возбуждение, беспокойство; *частота неизвестна* – кошмарные сновидения, делирий, снижение способности к концентрации внимания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, обморок, сонливость, необычайная усталость, общая слабость; *часто* – головная боль, тремор, непроизвольные мышечные подергивания, дискоординация мышечных движений, парестезии, повышение внутричерепного давления с вероятностью последующего нарушения мозгового кровообращения; *редко* – угнетение ЦНС, на фоне больших доз – ригидность мышц (особенно дыхательных); *частота неизвестна* – судороги, седативное или возбуждающее действие (особенно у пожилых пациентов).

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение четкости зрительного восприятия (в том числе диплопия), миоз, нистагм.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: частота неизвестна – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – тахикардия; *часто* – брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – снижение артериального давления; *частота неизвестна* – повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – угнетение дыхательного центра; *часто* – бронхоспазм, ателектаз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота и рвота (чаще в начале терапии), запор; *часто* – сухость во рту, анорексия, гастралгия, спазмы в желудке; *очень редко* – при тяжелых воспалительных заболеваниях кишечника – атония кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, токсический мегаколон (запор,

метеоризм, тошнота, спазмы в желудке, рвота).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – спазм желчевыводящих путей, холестаз (в главном желчном протоке); редко – гепатотоксичность (темная моча, бледный стул, иктеричность склер и кожных покровов).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – снижение диуреза, спазм мочеточников (затруднение и боль при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию); частота неизвестна – спазм сфинктера мочевого пузыря, нарушение оттока мочи или усугубление этого состояния при гиперплазии предстательной железы и стенозе мочеиспускательного канала.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – снижение либидо, снижение потенции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенное потоотделение, дисфония; часто – мнимое ощущение хорошего самочувствия, чувство дискомфорта; частота неизвестна – гиперемия, отек, жжение в месте инъекции, лекарственная зависимость, толерантность, синдром «отмены» (см. раздел «Особые указания»).

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

При отравлении или передозировке развивается ступорозное или коматозное состояние, гипотермия, снижение артериального давления, наблюдается угнетение дыхания. Характерным признаком является выраженное сужение зрачков (при значительной гипоксии зрачки могут быть расширены).

Лечение

Первая помощь – поддержание адекватной легочной вентиляции. Внутривенное введение специфического опиоидного антагониста налоксона в дозе от 0,4 до 2 мг быстро восстанавливает дыхание. При отсутствии эффекта через 2-3 минуты введение налоксона повторяют. Начальная доза налоксона для детей – 0,01 мг/кг. Следует учитывать возможность развития синдрома «отмены» при введении налоксона пациентам с зависимостью к морфину – в таких случаях дозу антагониста следует увеличивать

постепенно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими ЦНС (включая другие опиоиды, седативные и снотворные средства, средства для общей анестезии, фенотиазины, транквилизаторы, антигистаминные препараты, обладающие седативным эффектом), включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение опиоидного анальгетика и бензодиазепинов или других препаратов угнетающих ЦНС возможно только в случае крайней необходимости у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения не применимы. Если принято решение о назначении Морфина одновременно со средствами, угнетающими ЦНС, следует использовать наименьшую эффективную дозу обоих препаратов, а продолжительность совместного применения должна быть как можно меньше. Необходим тщательный мониторинг признаков угнетения дыхания и седации.

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

Бупренорфин (в том числе предшествующая терапия) снижает 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.

Препарат не следует комбинировать с наркотическими анальгетиками из группы парциальных агонистов (бупренорфин) и агонистов – антагонистов (буторфанол, налбуфин, пентазоцин) опиоидных рецепторов из-за опасности ослабления анальгезии и возможности провоцирования синдрома «отмены» у пациентов с зависимостью к опиоидам. Обезболивающее действие и нежелательные эффекты опиоидных агонистов (тримеперидина, фентанила) в терапевтическом диапазоне доз суммируются с эффектами морфина.

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

метоклопрамида, домперидона.

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

При одновременном приеме с β -адреноблокаторами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, с допамином – уменьшение анальгезирующего действия морфина, с циметидином – усиление угнетения дыхания.

Хлорпромазин усиливает миотический, седативный и анальгезирующий эффекты морфина.

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

Налоксон снижает эффект опиоидных анальгетиков, а также вызванные ими угнетение дыхания и ЦНС; могут потребоваться большие дозы для нивелирования эффектов буторфанола, налбуфина и пентазоцина, которые были назначены для устранения нежелательных эффектов других опиоидов; 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 (анальгетический, противодиарейный, противокашлевой); не влияет на симптомы, обусловленные гистаминовой реакцией.

Плазменные концентрации морфина увеличиваются при одновременном приеме с ритонавиром.

Усиливает гипотензивный эффект лекарственных средств, снижающих артериальное давление.

Опиоиды могут снизить эффективность диуретиков, вызывая высвобождение антидиуретического гормона. Необходимо следить за пациентами на предмет признаков снижения диуреза и/или влияния на артериальное давление и при необходимости увеличивать дозу диуретика.

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 том числе 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.

Одновременное применение с противомигренозными лекарственными средствами (суматриптан, золмитриптан, элетриптан) и антидепрессантами (в том числе ингибиторами МАО) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Опиоиды не следует использовать в течение длительного периода времени, за исключением тех случаев, когда другие лекарственные препараты не купируют боль или имеются абсолютные противопоказания к использованию неопиоидных препаратов. Длительное применение опиоидов возможно для онкологических пациентов с умеренной и сильной болью при постоянном контроле их эффективности и переносимости.

Длительное применение опиоидных анальгетиков в высоких дозах связано с риском развития индуцированной опиоидами гипералгезии (опиоид-индуцированная гипералгезия).

Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими ЦНС, включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение опиоидного анальгетика и бензодиазепинов или других препаратов угнетающих ЦНС возможно только в случае крайней необходимости у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения не применимы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

В случае компенсированной дыхательной недостаточности необходимо тщательно контролировать частоту дыхания. Сонливость является предупреждающим признаком декомпенсации.

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.

Для уменьшения побочного действия препаратов морфина на кишечник следует использовать слабительные средства.

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

При возникновении тошноты и рвоты можно применять комбинацию с фенотиазином.

У пациентов с предполагаемой операцией на сердце или другой операцией с интенсивным болевым синдромом, использование морфина следует прекратить за 24 часа до операции.

Если впоследствии терапия будет показана, то режим дозирования выбирают с учетом тяжести операции.

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

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

Все пациенты, получающие опиоидные анальгетики, требуют особого наблюдения, так как 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. 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.

Следует иметь в виду, что дети до 2 лет более чувствительны к эффектам опиоидных анальгетиков и у них могут возникать парадоксальные реакции.

При применении морфина, как и в случае других опиоидов, возможно развитие редкого, но серьезного состояния, связанного с недостаточной выработкой надпочечниками кортизола. Необходимо пристальное наблюдение пациентов при появлении симптомов недостаточности надпочечников: тошнота, рвота, потеря аппетита, усталость, слабость, головокружение, снижение артериального давления. При подозрении на развитие недостаточности надпочечников необходимо проведение соответствующих диагностических тестов. При подтверждении диагноза показано лечение препаратами кортикостероидов, а также снижение дозы и постепенная отмена морфина (если

применимо).

При длительном применении морфина, как и в случае других опиоидов, может наблюдаться снижение уровня половых гормонов. Пациенты могут отмечать снижение либидо, эректильную дисфункцию, аменорею, бесплодие.

Серотониновый синдром является потенциально опасным для жизни состоянием. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменение психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные патологии (например, гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность мышц) и/или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, рвота, диарея).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 10 мг/мл.

По 1 мл (1 см³) в шприц-тюбик, состоящий из прозрачного корпуса, изготовленного из полиэтилена высокого давления, и накручиваемой канюли стерильной однократного применения.

По 20, 50 или 100 шприц-тюбиков с инструкциями по применению препарата и инструкциями по использованию шприц-тюбика упаковывают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

В соответствии с правилами хранения наркотических средств, внесенных в Список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

В оригинальной упаковке (коробке/ящике) для защиты от света при температуре не выше 15 °С.

Срок годности

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

Условия отпуска

Препарат выпускается только для стационаров. Через розничную аптечную сеть не реализуется.

Препарат подлежит предметно-количественному учету (Список Н «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»).

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод» (ФГУП «ЭНДОФАРМ»)

Юридический адрес: 109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

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

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод» (ФГУП «ЭНДОФАРМ»)

Россия, 109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>