

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Морфин, 20 мг/мл, капли для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: морфин.

Каждые 20 капель препарата (1 мл раствора) содержат 20 мг морфина гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон (10 мл) содержит 200 мг морфина гидрохлорида тригидрата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли для приема внутрь.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Показан к применению у взрослых, детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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.

Режим дозирования

Каждые 20 капель препарата соответствуют 20 мг морфина.

Необходимо тщательно отмерять предписанное количество препарата во избежание передозировки. После применения дозирующую крышку-капельницу следует плотно закрыть прилагаемым навинчивающимся колпачком и убрать в картонную упаковку до следующего применения.

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 анальгезирующего 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.

Лечение начинают с расчета пероральной начальной суточной дозы. При ее неэффективности новую суточную дозу рассчитывают и увеличивают с учетом дополнительных доз, введенных для купирования прорывных болей за предыдущие сутки. Разовая доза для лечения прорывной боли составляет 1/6 (или 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 обезбоживания 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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Рекомендуется снижение дозы у ослабленных и пожилых пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности дозы должны быть ниже, чем при нормальной почечной функции, и приспособлены к состоянию пациента.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени препарат не назначают или снижают дозу.

Дети

Дети в возрасте от 3 до 7 лет, ранее не получавшие опиоидные анальгетики: по 5 мг каждые 6 часов (максимальная суточная доза 20 мг).

Дети в возрасте от 7 до 17 лет, ранее не получавшие опиоидные анальгетики:

- при массе тела до 70 кг: по 5 мг каждые 4 часа (максимальная суточная доза 30 мг).
- при массе тела 70 кг и более: по 10 мг каждые 4 часа (максимальная суточная доза 60 мг).

Подростки от 17 лет и старше, ранее не получавшие опиоидные анальгетики: необходимо использовать взрослую дозировку препарата.

Способ применения

Внутрь.

Необходимое число капель препарата растворяют в небольшом количестве воды (50–100 мл). Перед применением необходимо откупорить резиновую пробку, обкатанную алюминиевым колпачком, и закрыть флакон дозирующей крышкой-капельницей из силикона с навинчивающимся колпачком из полиэтилена. Раствор следует отмерять из флакона только с помощью прилагаемой дозирующей крышки-капельницы.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к морфину, другим опиоидам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- угнетение дыхания;
- выраженное угнетение центральной нервной системы (ЦНС);
- черепно-мозговая травма без обеспечения мониторинга дыхания пациента;
- паралитическая кишечная непроходимость (илеус);
- замедленная эвакуация из желудка;
- острая абдоминальная боль неизвестной этиологии;
- бронхообструктивные заболевания;
- острые заболевания печени;
- феохромоцитома;

- одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) или в течение 14 дней после его прекращения;
- в предоперационном периоде или в течение первых 24 часов после операции;
- детский возраст до 3 лет;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- лактация (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Морфин применяют с осторожностью:

- при нарушении дыхательной функции;
- при состояниях, сопровождающихся сниженным дыхательным резервом, таких как кифосколиоз;
- при тяжелой бронхиальной астме;
- при судорожном синдроме;
- при острой алкогольной интоксикации, алкогольном делирии;
- при повышении внутричерепного давления;
- при гипотензии с гиповолемией;
- при «легочном» сердце тяжелого течения;
- при злоупотреблении лекарственными средствами или лекарственной зависимости, в том числе зависимости от опиоидов;
- при заболеваниях желчевыводящих путей;
- при панкреатите;
- при воспалительных заболеваниях кишечника;
- при риске развития паралитической непроходимости кишечника, хроническом запоре;
- при гипертрофии предстательной железы;
- при адренокортикальной недостаточности;
- при заболевании почек и/или других нарушениях со стороны мочевыделительной системы;
- при хроническом заболевании печени;
- при гипотиреозидизме;
- в послеоперационном периоде и после хирургического вмешательства на органах брюшной полости;
- при длительном применении препарата возникает риск снижения уровня половых гормонов.

Применение морфина может вызвать тяжелую гипотонию у пациентов, у которых способность поддерживать артериальное давление (АД) была нарушена вследствие снижения объема крови или применения лекарственных препаратов, таких как фенотиазины или некоторые анестетики.

Как и в случае с другими препаратами, содержащими морфин, пациенты, которые подвергаются хордотомии или другим 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.

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.

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 4.5.).

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 (запоры) необходимо систематическое профилактическое лечение, 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.

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 также физиологическое снижение функции почек. В частности, необходимо проявлять осторожность при назначении первоначальной дозы (см. раздел 4.2.).

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

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.

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 АД. 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 и миорелаксанты 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 опиоидных рецепторов, 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 метоклопрамида, 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 14 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 допамином – уменьшение анальгезирующего действия морфина, с циметидином – усиления угнетения дыхания.

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 артериальное давление (в т.ч. ганглиоблокаторов, диуретиков).

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

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.

Одновременное применение с противомигренозными лекарственными средствами (суматриптан, золмитриптан, элетриптан) и антидепрессантами может привести к развитию серотонинового синдрома.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Прием морфина противопоказан при беременности.

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.

Имеются данные о мутагенном эффекте морфина.

Лактация

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 женщин в период грудного вскармливания, на время лечения необходимо прекратить кормление грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто – реакции гиперчувствительности;

частота неизвестна – анафилактические и анафилактоидные реакции.

Психические нарушения

часто – спутанность сознания, бессонница;

нечасто – возбуждение, эйфория, галлюцинации, «перепады» настроения;

частота неизвестна – разорванное 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 органа слуха и лабиринта

нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца

нечасто – ощущение сердцебиения

частота неизвестна – брадикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

часто – «приливы» крови к лицу, снижение 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 мочеточников.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

частота неизвестна – аменорея, снижение либидо, нарушение эрекции.

Общие нарушения и реакции 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский переулок, 2а

Телефон: +375-17-231-85-14

Факс: +375-17-252-53-58

Электронная почта: info@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, д. 25
Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-88
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. 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 0,4–2 мг с повторным введением через 2–3 минуты до достижения суммарной дозы 10 мг; начальная доза налоксона для детей – 0,01–0,02 мг/кг. Симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; природные алкалоиды опия.
Код АТХ: N02AA01.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Морфин выполняет функцию агониста опиоидных рецепторов в ЦНС, главным образом, μ - (μ -), и, в меньшей степени, κ - (κ -) опиоидных рецепторов. Предполагается, что супраспинальная аналгезия, угнетение дыхания и эйфория развиваются благодаря воздействию на μ -опиоидные рецепторы, в то время как спинальная аналгезия, 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 моста головного мозга. Выраженный мидриаз 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывается 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.

Морфин проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

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

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией почек отмечаются увеличенные концентрации глюкуронидов морфина в плазме.

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность снижает метаболизм морфина.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста часто наблюдается измененная экскреторная функция с более высокими плазменными концентрациями морфина.

Дети

Полагается, что у младенцев происходит кумуляция лекарственного вещества.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетат

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия бензоат

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия

Срок годности препарата после первого вскрытия – 90 суток.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

Лекарственный препарат относится к Списку II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 мл во флаконы из светозащитного стекла первого гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

2 флакона вместе с листком-вкладышем с 2 дозирующими крышками-капельницами из поливинилхлорида с колпачками из полиэтилена помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.
Препарат подлежит предметно-количественному учету.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)
109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1
Тел.: +7 (495) 678-00-50
Факс: +7 (495) 911-42-10
Адрес электронной почты: mez@endopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)
109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1
Тел.: +7 (495) 678-00-50
Факс: +7 (495) 911-42-10
Адрес электронной почты: pv@endopharm.ru

Республика Беларусь
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +37529-55-12-510
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +7 (727) 269 54 59, +7 (701) 217 24 57
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Кыргызская Республика
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, д. 42, пав. 23, оф. 202
Тел.: +996 557 870 101
Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009194)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

Общая характеристика лекарственного препарата Морфин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.