

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

Морфин, 10 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: морфин.

Каждый мл раствора содержит 10 мг морфина гидрохлорида тригидрата (в виде гидрохлорида).

Каждая ампула содержит 10 мг морфина гидрохлорида тригидрата (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

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

Препарат Морфин применяется у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет для купирования сильной боли.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Дозу лекарственного препарата Морфин следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести болевого синдрома и индивидуальной чувствительности пациента. Рекомендуемый диапазон однократных доз для взрослых и детей следует рассматривать в качестве ориентира при подборе индивидуальной дозы.

Режим дозирования

Внутримышечно или подкожно

Рекомендуемая доза составляет 10–30 мг.

Внутривенно

Только при необходимости быстрого достижения обезболивающего действия.

Вводят в дозе 1–3 мг примерно каждые 10 минут до достижения удовлетворительной анальгезии (или появления побочных эффектов) при постоянном контроле состояния пациента (при необходимости развести в изотоническом растворе натрия хлорида).

Эпидурально

Рекомендуемая доза 1–4 мг (развести в 10–15 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Инtrateкально

Для приготовления раствора для интратекального введения необходимо содержимое одной ампулы (1 мл) препарата Морфин с концентрацией 10 мг/мл развести в 9 мл изотонического раствора натрия хлорида для получения раствора с концентрацией 1 мг/мл. Из приготовленного раствора необходимо отобрать 1 мл и развести в 9 мл изотонического

раствора натрия хлорида для получения раствора с концентрацией 0,1 мг/мл (100 мкг морфина в 1 мл).

1–2 мл раствора с концентрацией 0,1 мг/мл вводится интратекально. Однократное введение 0,1–0,3 мг морфина интратекально обеспечивает обезболивание в течение 6–24 часов.

Пункцию спинального пространства следует выполнять на уровне L2/3, L3/4 или L4/5 с использованием стандартной техники в асептических условиях.

При анестезии морфин используется как адъювант в дополнение к местному анестетику амидной группы.

Специальные инструкции по коррекции дозы

Доза должна быть достаточно высокой, однако в тоже время следует стремиться вводить минимальную эффективную дозу. При лечении хронической боли препарат предпочтительно вводить на регулярной основе по фиксированной схеме.

Если анальгезия является адъювантной (например, при хирургической операции, блокаде сплетения), после проведения процедуры дозу необходимо скорректировать.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Пациентам с печеночной и почечной недостаточностью, а также пациентам с замедлением перистальтики желудочно-кишечного тракта дозу морфина следует подбирать с осторожностью.

Лица пожилого возраста

Пациенты старше 75 лет и физически ослабленные пациенты, как правило, более чувствительны к действию морфина. В связи с этим, необходимо с осторожностью подбирать дозу и (или) реже вводить препарат. При необходимости следует перейти на меньшие дозировки.

Дети

Внутримышечно или подкожно

По 0,05–0,2 мг/кг массы тела. Суточная доза не должна превышать 15 мг.

Внутривенно

Только при необходимости быстрого достижения обезболивающего действия.

Морфин вводят дробно каждые 5–10 минут до достижения удовлетворительной анальгезии (или появления побочных эффектов) и при постоянном контроле состояния пациента. Начальная доза составляет 0,05–0,1 мг/кг массы тела (рекомендуется разводить в изотоническом растворе натрия хлорида).

Эпидурально

По 0,05–0,1 мг/кг массы тела (рекомендуется разводить в изотоническом растворе натрия хлорида).

Способ применения

Внутримышечно, подкожно, внутривенно, эпидурально, интратекально.

При внутримышечном и подкожном путях введения однократные дозы допускается вводить каждые 4–6 часов, с постепенным снижением частоты введения. Вследствие более продолжительного действия при эпидуральном или интратекальном введении препарат, как правило, вводят 1 раз в сутки.

Эпидуральное и интратекальное введение морфина должно осуществляться квалифицированным персоналом, имеющим опыт проведения нейроаксиальной анестезии, и только при наличии оборудования для интенсивного наблюдения за состоянием пациента, а также оборудования и лекарственных средств для лечения возможных нежелательных реакций. Наблюдение должно быть обеспечено в течение не менее 24 часов после введения в связи с риском отсроченного угнетения дыхания.

Препарат не стоит применять дольше, чем требуется. При лечении хронической боли необходимо регулярно проверять необходимость его продления (при необходимости, за счет краткосрочных перерывов во введении), а также пересматривать дозу.

При необходимости, следует переходить на другие лекарственные формы.

При завершении терапии после длительного применения снижать дозу морфина следует постепенно, так как при резкой отмене препарата повышается риск возникновения синдрома «отмены».

Весь неиспользованный разведенный препарат хранению не подлежит.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к морфину, другим опиоидам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- при введении совместно с местным анестетиком амидной группы – гиперчувствительность к местному анестетику амидной группы;
- паралитическая кишечная непроходимость (илеус);
- угнетение дыхания;
- выраженное угнетение центральной нервной системы (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.

Общие противопоказания к эпидуральному или интратекальному введению препарата:

- заболевания центральной нервной системы, например, менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние;
- подострая комбинированная дегенерация спинного мозга вследствие злокачественной анемии и опухолей головного и спинного мозга;
- демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы;
- органические поражения центральной нервной системы;
- повышенное внутричерепное давление;
- сужение спинномозгового канала, значительная деформация позвоночника, активные заболевания позвоночника (например, спондилит, туберкулез, опухоль);
- недавняя травма (например, перелом) позвоночника;
- септицемия;
- заболевания кожи в месте предполагаемой пункции или граничащие с местом пункции;
- кардиогенный или гиповолемический шок;
- нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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;
- почечная или печеночная колика;
- желчнокаменная болезнь;
- обструктивные или воспалительные заболевания кишечника;
- панкреатит;
- почечная или печеночная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;
- феохромоцитома;
- гипотиреоз;
- эпилептический синдром;
- хирургические вмешательства на желчевыводящих путях, желудочно-кишечном тракте, мочевыводящей системе;
- эпидуральное или интратекальное введение при сопутствующих заболеваниях нервной системы, а также при одновременном введении системных глюкокортикоидов;
- общее тяжелое состояние пациента;
- пожилой возраст;
- детский возраст;
- при длительном применении препарата возникает риск снижения уровня половых гормонов.

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. Длительный прием опиоидов возможен 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.).

Поскольку алкоголь усиливает фармакодинамическое действие морфина, в период лечения следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных средств, содержащих алкоголь. Основной опасностью передозировки опиоидами является угнетение дыхания.

Применение морфина может приводить к развитию психической зависимости. Отмена после многократного введения или применения антагонистов опиоидных рецепторов может

приводить к типичной картине синдрома «отмены». При правильном применении у пациентов с хронической болью риск возникновения психической зависимости значительно снижается и требует дифференцированной оценки.

У детей младше 1 года морфин следует применять с осторожностью в связи с повышенным риском нежелательных явлений со стороны дыхательной системы.

Морфин применяется в пред-, интра- и послеоперационном периодах. По сравнению с неоперированными пациентами морфин следует применять с осторожностью у пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству, в связи с повышенным риском возникновения кишечной непроходимости и угнетения дыхания.

Анальгезирующее действие морфина может приводить к серьезным осложнениям, например, вследствие маскирования симптомов перфорации кишечника.

В целях минимизации риска потенциально необратимых неврологических осложнений за пациентами, находящимися на непрерывном эпидуральном или интратекальном введении морфина, необходимо осуществлять наблюдение на предмет ранних признаков образования гранулемы в области кончика катетера (например, снижение анальгезирующего действия, непредвиденное обострение боли, неврологическая симптоматика).

Эпидуральное и интратекальное введение морфина сопровождается значительным риском для пациентов и требует высокого уровня квалификации медицинского персонала. Наиболее безопасно введение препарата в поясничную область. Эпидуральное и интратекальное введение должно осуществляться при наличии оборудования для интенсивного наблюдения за состоянием пациента, а также при наличии оборудования и лекарственных средств для лечения возможных нежелательных реакций.

Интратекальное введение должно проводиться опытными специалистами в соответствующем оборудованном помещении при доступности готового к немедленному использованию оборудования и препаратов, необходимых для проведения мониторинга сердечной деятельности и реанимационных мероприятий. Персонал, должен быть квалифицированным и обучен технике выполнения, должен быть знаком с диагностикой и лечением системных токсических реакций, нежелательных явлений и реакций, и других осложнений.

По результатам клинического исследования при интратекальном пути введения препарата Морфин доказан приемлемый профиль безопасности: введение доз 0,1–0,3 мг не вызывало серьезных нежелательных реакций, зарегистрированные случаи нежелательных реакций были ожидаемыми при применении опиоидного анальгетика, имели в подавляющем большинстве легкую степень тяжести и разрешились без последствий (см. раздел 4.8.).

В период лечения мужчинам и женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные меры контрацепции в связи с мутагенными свойствами морфина (см. раздел 4.6.).

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 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

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.

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 метоклопрамида, домперидона.

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

Лекарственные препараты с м-холиноблокирующей активностью (например, психотропные препараты, антигистаминные средства, противорвотные средства, противопаркинсонические средства) могут усиливать м-холиноблокирующие нежелательные реакции опиоидов (например, запор, сухость во рту, нарушение мочеиспускания).

Циметидин и другие ингибиторы микросомальных ферментов печени могут повышать плазменную концентрацию морфина за счет замедления его метаболизма. Морфин может усиливать миорелаксирующее действие миорелаксантов.

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

Одновременное применение с рифампицином может приводить к ослаблению действия морфина.

При эпидуральном и интратекальном применении морфина следует избегать системного введения опиоидов (за исключением случаев экстренного купирования боли).

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.

При интратекальном введении морфина с анестетиками амидной группы возможно развитие гипотензии. В клиническом исследовании при интратекальном введении препарата Морфин с бупивакаином были зарегистрированы случаи гипотензии (см. раздел 4.8.).

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.

Морфин не следует смешивать с другими растворами перед введением.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

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.

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.

Морфин, введенный эпидурально или интратекально, также может привести к угнетению дыхания новорожденного.

Лактация

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.

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 профиля безопасности

Морфин дозозависимо угнетает дыхание и вызывает седацию от небольшой слабости до сильного оглушения.

У пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, отмечался некардиогенный отек легких.

Отмечалось поражение зубов, однако причинно-следственная связь с применением морфина не установлена.

Морфин приводит к разнообразным психическим нежелательным реакциям, интенсивность и характер проявлений которых индивидуальны (в зависимости от личности и продолжительности терапии).

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций 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).

Инфекции и инвазии

при эпидуральном введении морфина возможны следующие нежелательные реакции: нечасто – рецидив герпетического поражения губ.

Нарушения со стороны иммунной системы

частота неизвестна – анафилактические и анафилактоидные реакции.

Эндокринные нарушения

очень редко – синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (СНПАДГ, проявляется гипонатриемией).

Нарушения метаболизма и питания

часто – снижение аппетита.

Психические нарушения

очень часто – изменение настроения, как правило, эйфория, иногда дисфория;

часто – изменение внимания (как правило, угнетение, иногда повышение или агитация), бессонница и изменение когнитивных и сенсорных способностей (например, нарушение

мышления, беспорядочность мыслей, когнитивные нарушения/галлюцинации, спутанность сознания).

Нарушения со стороны нервной системы

часто – головная боль, головокружение, извращение вкуса;

очень редко – тремор, судороги (особенно при эпидуральном введении);

частота неизвестна – гипералгезия и аллодиния (особенно при введении высоких доз), устойчивые к дальнейшему повышению дозы (может требоваться снижение дозы или смена опиоидного анальгетика). Общая слабость вплоть до потери сознания.

При эпидуральном или интратекальном введении также возможны следующие нежелательные реакции: очень редко – серьезные неврологические нарушения, такие как паралич (например, вследствие образования гранулемы в области кончика катетера (см. также раздел 4.4.); длительное угнетение дыхания (до 24 часов).

Нарушения со стороны органа зрения

очень редко – помутнение зрения, диплопия и нистагм. Типичной нежелательной реакцией является сужение зрачка.

Нарушения со стороны сердца

нечасто – клинически значимое снижение или повышение частоты сердечных сокращений;

частота неизвестна – ощущение сердцебиения, сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

нечасто – клинически значимое снижение или повышение артериального давления;

при интратекальном введении совместно с бупивакаином: очень часто – гипотензия.

Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

редко – бронхоспазм;

очень редко – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто – рвота (особенно в начале терапии), диспепсия;

редко – повышение активности панкреатических ферментов, панкреатит;

частота неизвестна – в зависимости от дозы, может вызывать тошноту и сухость во рту. При длительном применении часто отмечается запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко – желчная колика;

очень редко – повышение активности печеночных ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто – потливость, реакции гиперчувствительности, такие как крапивница, зуд;

очень редко – другие виды сыпи, например, экзантема;

частота неизвестна – покраснение лица.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

очень редко – насильственные подергивания мышц, спазм мышц, ригидность мышц.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей

часто – нарушение мочеиспускания;

редко – почечная колика.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

очень редко – эректильная дисфункция, аменорея, снижение либидо и потенции.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень редко – периферические отеки, астения, слабость, озноб;

частота неизвестна – лекарственная зависимость, толерантность, синдром «отмены» (мышечные боли, диарея, тахикардия, мидриаз, гипертермия, ринит, чихание, потливость, зевота, анорексия, тошнота, рвота, нервозность, усталость, раздражительность, тремор,

спазмы в желудке, общая слабость, гипоксия, мышечные сокращения, головная боль, повышение артериального давления и другие вегетативные симптомы).

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе исследования интратекального введения морфина совместно с бупивакаином было зарегистрировано 23 нежелательные реакции у 15 пациентов (из 68):

нарушения со стороны сердца: брадикардия – 2/23;

нарушения со стороны сосудов: гипотензия – 10/23;

желудочно-кишечные нарушения: рвота – 1/23, тошнота – 2/23;

нарушения со стороны кожи и подкожной ткани: гипергидроз – 1/23, зуд – 2/23;

нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи – 4/23;

лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня билирубина в крови – 1/23.

Среди выявленных нежелательных реакций наиболее часто встречалась гипотензия (определялась как систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. и/или снижение более чем на 20 % от исходного артериального давления), развитие которой может быть следствием одновременного применения бупивакаина (нежелательная реакция «артериальная гипотензия» для бупивакаина является очень частой ($\geq 1/10$, то есть возможна более чем у 1 пациента из 10)).

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 Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, проспект Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am; vigilance@pharm.am

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

Республика Беларусь

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

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

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

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

Поскольку показатели индивидуальной чувствительности к морфину очень сильно варьируют, у взрослых даже при однократном подкожном или внутривенном введении 30 мг морфина могут возникать симптомы передозировки.

Триада симптомов передозировки опиоидами: миоз, угнетение дыхания, кома. Вначале размер зрачков становится величиной с булавочную головку. Однако на фоне выраженной гипоксии зрачки сильно расширяются. Резко снижается частота дыхания (до 2–4 вдохов в минуту). Пациент становится цианотичным.

Передозировка морфина приводит к спутанности сознания и ступору вплоть до комы. Вначале показатели артериального давления остаются нормальными, однако по мере нарастания интоксикации они постепенно снижаются, что в дальнейшем может привести к шоку. Возможны тахикардия, брадикардия и рабдомиолиз. Расслабление мышц, иногда (особенно у детей) могут возникать генерализованные припадки. Смерть наступает преимущественно вследствие дыхательной недостаточности или таких осложнений, как отек легких.

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 дозы антагонистов следует увеличивать постепенно. Поскольку действие антагонистов опиоидных рецепторов короче действия морфина, следует учитывать возможность повторного возникновения дыхательной недостаточности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; природные алкалоиды опия.

Код АТХ: N02AA01.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Морфин является фенантреновым алкалоидом опийного мака (*Papaver somniferum*), агонистом опиоидных рецепторов. Обладает высоким сродством к μ -опиоидным рецепторам.

Центральное действие

Морфин обладает анальгезирующим, противокашлевым, седативным, транквилизирующим, угнетающим дыхание, миотическим, антидиуретическим, рвотным и противорвотным (позднее действие), а также гипотензивным и замедляющим сердечный ритм действиями.

Периферическое действие

Запор, сокращение сфинктера желчевыводящих путей, повышение тонуса мышц мочевого пузыря и сфинктера мочевого пузыря, замедление опорожнения желудка за счет сокращения привратника, эритема; крапивница, зуд и астматический бронхоспазм, обусловленные высвобождением гистамина, а также влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, приводящее к нарушению действия или продукции таких гормонов, как кортикостероиды, половые гормоны, пролактин и антидиуретический гормон. В связи с указанными гормональными нарушениями возможно появление соответствующих симптомов.

Начало действия после приема внутрь начинается спустя 30–90 минут. Продолжительность действия составляет 4–6 часов и существенно увеличивается в случае применения форм с пролонгированным высвобождением. После внутримышечного и подкожного введения начало действия проявляется через 15–30 минут, при внутривенном введении – через несколько минут. Продолжительность действия не зависит от пути введения и составляет 4–6 часов. После эпидурального и интратекального введения фокальное анальгезирующее действие обнаруживается спустя несколько минут. Продолжительность действия после эпидурального введения составляет 12 часов, а при интратекальном введении превышает это значение.

При эпидуральном и интратекальном введении анальгезирующее действие достигается при плазменной концентрации, не превышающей 10 нг/мл.

В исследованиях *in vitro* и на лабораторных животных природные опиоиды, такие как морфин, проявляют различное действие на звенья иммунной системы. Клиническая значимость данных явлений неизвестна.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечной инъекции абсорбция морфина протекает быстро и полностью, через 20 минут концентрация (C_{max}) препарата достигает своего пика.

При интратекальном применении морфин быстрее вызывает анальгезию, чем при эпидуральном введении.

Распределение

Морфин связывается на 20–35 % с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминовой фракцией. Объем распределения составляет 1–4,7 л/кг после однократного внутривенного введения 4–10 мг препарата. Высокие концентрации морфина обнаруживаются в тканях печени, почках, желудочно-кишечном тракте и мышцах. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выводится с грудным молоком.

Биотрансформация

Морфин метаболизируется преимущественно в печени, а также в эпителии кишечника. Важным этапом является глюкуронирование фенолгидроксильной группы посредством печеночной уридинфосфатглюкуронилтрансферазы и N-деметилирования. Основными метаболитами являются морфин-3-глюкуронид (преимущественно) и морфин-6-глюкуронид (в меньшей степени). Кроме того, образуются сульфат-конъюгаты и окисленные метаболиты, такие как норморфин, морфин-N-оксид и морфин, гидроксिलированный в положении 2.

Период полувыведения глюкуронидов гораздо продолжительнее, нежели свободного морфина. Морфин-6-глюкуронид биологически активен. Вероятность пролонгированного действия у пациентов с почечной недостаточностью может быть обусловлена этим метаболитом.

Элиминация

После парентерального применения морфина в моче обнаруживается 80 % введенной дозы: 10 % в неизменном виде, 4 % в виде норморфина и 65 % – в виде глюкуронидов: морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид (в соотношении 10:1). Конечный период полувыведения морфина подвержен большим внутрииндивидуальным вариациям. После парентерального введения средние значения периода полувыведения составляют 1,7–4,5 часов, иногда достигая 9 часов. Приблизительно 10 % глюкуронидов морфина выводятся с желчью, попадая в фекалии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетат

Хлороводородной кислоты раствор 0,1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 мл в ампулы с надрезами (насечками) и точками или кольцами излома из бесцветного стекла первого гидролитического класса.

На каждую ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем 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

Инструкция по приготовлению раствора для интратекального введения

Для приготовления раствора для интратекального введения необходимо содержимое одной ампулы (1 мл) препарата Морфин с концентрацией 10 мг/мл развести в 9 мл изотонического раствора натрия хлорида для получения раствора с концентрацией 1 мг/мл. Из приготовленного раствора необходимо отобрать 1 мл и развести в 9 мл изотонического раствора натрия хлорида для получения раствора с концентрацией 0,1 мг/мл (100 мкг морфина в 1 мл).

Весь неиспользованный разведенный препарат хранению не подлежит.

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

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

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 Армения

ЗАО «Фарматек»

0064, г. Ереван, ул. Раффи, д. 111

Тел.: +374 10 741410

Адрес электронной почты: pv@pharmatech.am

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-№(005738)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Относится к препаратам, подлежащим предметно-количественному учету. Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту с ограничениями, предусмотренными для наркотических препаратов.

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.