

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МОРФИН

Регистрационный номер Р N001645/01

Торговое название: Морфин

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: Морфин

Химическое название: 7,8 - Дидегидро - N-метил - 4,5 - эпоксиморфинан - 3,6 - диола гидрохлорид, тригидрат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

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

Вспомогательные вещества:

динатрия эдетат (динатриевая соль этилен-
диаминтетрауксусной кислоты)

– 200 мкг,

раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М – до pH от 3,0 до 4,0,

вода для инъекций

– до 1 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее наркотическое средство.

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

Код АТХ [N02AA01]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Морфин является фенантроновым 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 сфинктеров 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, приводя 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 не известна.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Морфин связывается с примерно 20-35 % белков 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 барьер.

Метаболизм

Морфин метаболизируется преимущественно в печени, а также в эпителии кишечника. Важным этапом является глюкуронирование фенолгидроксильной группы посредством печеночной уридинфосфат-глюкуронилтрансферазы 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, гидроксильированный 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.

Выведение

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.

Показания к применению

Купирование сильной боли.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу и вспомогательным веществам;

Паралитическая кишечная непроходимость;

Угнетение дыхания;

Тяжелая обструктивная болезнь легких;

Синдром «острого живота»;

Нарушения свертываемости крови и инфекционные поражения в месте введения при эпидуральном введении.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 поль-

за 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. Вследствие мутагенных свойств морфина его следует вводить как мужчинам, так и женщинам с детородным потенциалом, использующим эффективные методы контрацепции.

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.

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.

Способ применения и дозы

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.

Внутримышечно или подкожно

Взрослые

10-30 мг.

Дети

0,05-0,2 мг/кг массы тела; однократная доза не должна превышать 15 мг.

Внутривенно

Только при необходимости быстрого достижения обезболивающего действия.

Взрослые

5-10 мг медленно (10 мг в минуту, при необходимости развести в изотоническом растворе натрия хлорида).

Дети

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

Эпидурально

Взрослые

1-4 мг (развести в 10-15 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Дети

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

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

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

Пожилые

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

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.

Способ и метод введения

Препарат вводится внутримышечно или подкожно, внутривенно и эпидурально.

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. Поскольку риск возникновения симптомов «отмены» при резкой отмене лечения выше, при отмене терапии следует постепенно снижать дозу.

Побочное действие

Оценка частоты возникновения нежелательных реакций осуществлялась по следующей градации: очень часто $\geq 1/10$), часто $\leq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко $\leq 1/10\ 000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота не известна (невозможно оценить на основании представленных данных).

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: клинически значимое снижение и повышение частоты сердечных сокращений.

Частота неизвестна: ощущение сердцебиения, сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны нервной системы

Морфин дозозависимо угнетает дыхание и вызывает различную степень седации от небольшой слабости до сильного оглушения.

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 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 «Особые указания»). Длительное угнетение дыхания (до 24 часов).

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: помутнение зрения, диплопия и нистагм.

Типичной нежелательной реакцией является сужение зрачка.

Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: бронхоспазм.

Очень редко: одышка.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: рвота (особенно в начале терапии), диспепсия.

Редко: повышение активности панкреатических ферментов, панкреатит.

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

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

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение мочеиспускания.

Редко: почечная колика.

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 мышечно-скелетной и соединительной ткани

Очень редко: насильственные подергивания мышц, спазм мышц, ригидность мышц.

Эндокринные нарушения

Очень редко: синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (СНПАДГ, проявляется гипонатриемией).

Метаболические и алиментарные нарушения

Часто: снижение аппетита.

Инфекции и инвазии

При эпидуральном введении морфина возможны следующие нежелательные реакции:

Нечасто: рецидив герпетического поражения губ.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: клинически значимое снижение и повышение артериального давления.

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Очень редко: периферические отеки, астения, слабость, озноб.

Частота неизвестна: привыкание и зависимость.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические и анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: желчная колика.

Очень редко: повышение активности печеночных ферментов.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень редко: эректильная дисфункция, аменорея.

Психические нарушения

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

Очень часто: изменение настроения, как правило, эйфория, иногда дисфория.

Часто: изменение внимания (как правило, угнетение, иногда повышение или ажитация), бессонница и изменение когнитивных и сенсорных способностей (например, нарушение мышления, беспорядочность мыслей, когнитивные нарушения/галлюцинации, спутанность сознания).

Редко: симптомы отмены.

Очень редко: зависимость (см. также раздел «Особые указания»), снижение либидо и потенции.

Передозировка

Симптомы

Поскольку показатели индивидуальной чувствительности к морфину очень сильно колеблются, 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

У пациентов с апноэ, находящихся без сознания, проводится искусственная вентиляция легких, интубация и внутривенное введение антагонистов опиоидных рецепторов (например, 0,4 мг налоксона внутривенно). На фоне сохраняющейся дыхательной недостаточности следует повторить введение однократной дозы налоксона 1-3 раза через каждые 3 минуты до нормализации частоты дыхания и появлении у пациента реакции на болевые раздражения.

Необходимо постоянное медицинское наблюдение (по меньшей мере, 24 часа). Поскольку действие антагонистов опиоидных рецепторов короче действия морфина, следует учитывать возможность повторного возникновения дыхательной недостаточности. Однократная доза налоксона для детей составляет 0,01 мг на 1 кг массы тела.

Могут потребоваться дополнительные меры защиты от переохлаждения и восполнения потерянной жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Необходимо принимать во внимание следующие лекарственные взаимодействия:

Одновременное применение морфина с другими лекарственными препаратами центрального действия, такими как транквилизаторы, анестетики, снотворные и седативные средства, нейролептики, барбитураты, антидепрессанты, антигистаминные, противорвотные средства, а также другие опиоиды и алкоголь, могут приводить к усилению нежелательных реакций морфина в его стандартной дозе. Особые опасения вызывает возможность развития угнетения дыхания, седации, гипотензии и комы.

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.

На фоне одновременного применения петидина и определенных антидепрессантов (ингибиторы моноаминоксидазы) в течение предшествующих 14 дней отмечались жизнеугрожающие лекарственные взаимодействия, приводившие к нарушению со стороны центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Подобные взаимодействия не исключены для морфина.

Одновременное применение с рифампицином может приводить к ослаблению действия морфина. При эпидуральном применении морфина следует избегать системного введения опиоидов (за исключением случаев экстренного купирования боли).

Морфин не следует смешивать с другими растворами перед введением.

Особые указания

При следующих состояниях необходимо осуществлять тщательное наблюдение и при необходимости снижать дозу:

опиоидная зависимость,

нарушение сознания,

заболевания, при которых следует избегать угнетения дыхательного центра и функции внешнего дыхания,

cor pulmonale,

повышенное внутричерепное давление (в отсутствие вентилиации),

гипотензия вследствие гиповолемии,

гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи (риск разрыва мочевого пузыря вследствие задержки мочи),

почечная колика,

заболевания желчного пузыря,

обструктивные и воспалительные заболевания кишечника,

феохромоцитома,

панкреатит,
гипотиреоз,
эпилептические припадки и повышенная склонность к припадкам,
эпидуральное введение при сопутствующих заболеваниях нервной системы,
а также при одновременном введении системных глюкокортикоидов.

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 введении морфина, необходимо осуществлять наблюдение на предмет ранних признаков образования гранулемы в области кончика катетера (например, снижение анальгезирующего действия, непредвиденное обострение боли, неврологическая симптоматика).

При надпочечниковой недостаточности (например, болезни Аддисона) необходимо контролировать плазменную концентрацию кортизола и при необходимости проводить коррекцию доз заместительной терапии.

В связи с мутагенными свойствами морфин следует вводить мужчинам и женщинам с детородным потенциалом только при использовании эффективных мер контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Морфин способен нарушать внимание и быстроту реакций, приводя к невозможности управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Такое действие характерно в начале терапии, при повышении дозы и смене препаратов, а также при одновременном применении с алкоголем и седативными средствами.

Лечащий врач должен оценивать ситуацию в индивидуальном порядке. На фоне стабильной терапии запрет на занятие этими видами деятельности не обязателен.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 10 мг/мл в ампулах по 1 мл.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению препарата, ножом или скарификатором ампульным в пачку из картона.

По 20, 50 или 100 контурных ячейковых упаковок с 20, 50 или 100 инструкциями по применению препарата соответственно, ножами или скарификато-

рами ампульными в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационара).

При упаковке ампул с насечками, кольцами или точками надлома ножи или скарификаторы ампульные не вкладывают.

Условия хранения

Список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», в специально оборудованных помещениях при наличии лицензии на указанный вид деятельности.

В защищенном от света месте, при температуре не выше 20 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту, с ограничениями, предусмотренными для наркотических препаратов.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, 25. Тел./ факс (495) 678-00-50 /911-42-10. <http://www.endopharm.ru>.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, 25, стр. 1, стр. 2.