

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

МОРФІНУ СУЛЬФАТ (MORPHINE SULPHATE)

Склад:

діюча речовина: morphine sulphate;

1 таблетка містить морфіну сульфату пентагідрату 5 мг (0,005 г) або 10 мг (0,01 г);

допоміжні речовини: StarLac® (лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний), целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою; на одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства; таблетки дозуванням 10 мг містять ризику для поділу.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики. Опіоїди. Природні алкалоїди опію. Морфін. Код АТХ N02A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Діє як агоніст на опіоїдні рецептори центральної нервової системи (ЦНС), зокрема на μ - та меншою мірою – на κ -рецептори. Збудження μ -рецепторів зумовлює супраспинальну аналгезію, респіраторну депресію, ейфорію, збудження κ -рецепторів – спинальну аналгезію, міоз, седацію.

Центральна нервова система

Має виражений аналгетичний та седативний ефект (снодійний та анксиолітичний). Пригнічує дихання прямою дією на дихальні центри стовбура головного мозку. Пригнічує кашльовий рефлекс прямою дією на кашльовий центр довгастого мозку. Протикашльовий ефект може спостерігатися при застосуванні доз, нижчих від доз, які зазвичай застосовують для аналгезії. Сприяє міоз навіть у повній темряві. Крапкові зіниці – симптом наркотичного передозування, але він не є патогномічним симптомом (наприклад, мостові ураження стовбура головного мозку геморагічного або ішемічного походження можуть призвести до даного симптому). У станах передозування морфіном частіше, ніж міоз, спостерігається мідріаз із гіпоксією.

Шлунково-кишковий тракт та інші гладенькі м'язи

Підвищує тонус гладенької мускулатури, зокрема антральної частини шлунка, кишечника, внаслідок чого уповільнюється рух харчових мас, послаблюється перистальтика, що призводить до запору. Підвищує тонус сечового міхура, бронхів, сфінктерів травного тракту, жовчовивідних шляхів. Може спричинити спазм сфінктера Одді, що призводить до підвищення інтрабіліарного тиску.

Серцево-судинна система

Призводить до вивільнення гістаміну з подальшою периферичною вазодилатацією або без неї, що спричиняє свербіж, приплив крові до обличчя, почервоніння очей, пітливість і/або ортостатичну гіпотензію.

Ендокринна система

Опіоїди можуть впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну та гіпоталамо-гіпофізарно-статеву системи. Можливе підвищення в сироватці крові пролактину, зниження в плазмі крові рівня кортизолу, естрогену та тестостерону в поєднанні з низькими або нормальними рівнями АКТГ, ЛГ або ФСГ. Дані гормональні зміни можуть супроводжуватися клінічними симптомами.

Інші фармакологічні ефекти

Під час досліджень *in vitro* та на тваринах виявлено різні ефекти природних опіоїдів, таких як морфін, на компоненти імунної системи; клінічне значення цих даних залишається невивченим.

Є повідомлення про те, що у самців щурів морфін може знижувати фертильність та пошкоджувати хромосоми у статевих клітинах.

Фармакокінетика.

Добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Зазнає пресистемної елімінації. Крім печінки метаболізується в нирках та слизовій оболонці кишечника. Головним сечовим метаболітом є морфін-3-глюкуронід, також утворюється морфін-6-глюкуронід. Період напіввиведення з плазми крові становить 2,5–3 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Больовий синдром сильної інтенсивності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; порушення дихання внаслідок пригнічення дихального центру; біль у животі невизначеної етіології (гострий живіт); черепно-мозкова травма; схильність до бронхоспазму; паралітична кишкова непрохідність; затримка випорожнення шлунка; тяжка печінкова недостатність; супутній прийом інгібіторів моноаміноксидази (МАО); внутрішньочерепна гіпертензія; інсульт; епілептичний статус; кахексія; гостра алкогольна інтоксикація; делірій; гарячка.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Морфін слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно отримують інші депресанти ЦНС, включаючи седативні або снодійні лікарські засоби, загальні анестетики, фенотіазини, інші транквілізатори (бензодіазепіни або лікарські засоби з подібною до бензодіазепінів дією), м'язові релаксанти, антигіпертензивні лікарські засоби та алкоголь. Комбінація даних лікарських засобів зі звичайною дозою морфіну підвищує ризик пригнічення дихання, артеріальної гіпотензії, глибокої седації, коми або летального наслідку через посилення пригнічувальної дії на ЦНС. Дози та тривалість супутнього лікування слід обмежити (див. розділ «Особливості застосування»).

Морфін може спричиняти збільшення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) габапентину при їх одночасному застосуванні. Стан пацієнтів слід ретельно контролювати, щоб вчасно виявити ознаки пригнічення ЦНС, зокрема сонливість; дозування габапентину або морфіну слід відповідно зменшити.

Агоністи/антагоністи опіоїдних рецепторів (наприклад, бупренорфін, налбуфін, пентазоцин) не слід застосовувати пацієнтам, які отримали курс терапії чистими опіоїдними агоністами.

Лікарські засоби, які блокують дію ацетилхоліну (антигістамінні, антипаркінсонічні, протиблювотні засоби тощо), можуть взаємодіяти з морфіном, посилюючи антихолінергічні побічні ефекти.

Циметидин пригнічує метаболізм морфіну.

Відомо, що інгібітори МАО взаємодіють з наркотичними аналгетиками, що спричиняє збудження або гальмування ЦНС з гіпер- або гіпотензивними кризами. Лікарський засіб не слід приймати одночасно з інгібіторами МАО або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування.

Плазмову концентрацію морфіну можна знизити рифампіцином.

Незважаючи на відсутність даних фармакокінетичних досліджень сумісного застосування ритонавіру з морфіном, відомо, що ритонавір індукує печінкові ферменти, які каталізують глюкуронізацію морфіну, що може знижувати концентрацію морфіну в плазмі крові.

Особливості застосування.

Головним ризиком при передозуванні опіоїдами є пригнічення дихання. Необхідно уважно стежити за станом пацієнтів на предмет появи ознак та симптомів пригнічення дихання та седації. У зв'язку з цим пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути поінформовані про ці симптоми (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і при застосуванні всіх наркотичних засобів, необхідно знизити дозу для пацієнтів літнього віку, у разі гіпотиреозу, захворювань нирок та хронічних захворювань печінки. Застосовувати з обережністю при порушеннях функції дихання, тяжкій формі бронхіальної астми (див. розділ «Протипоказання»); судомних розладах (див. розділ «Протипоказання»), артеріальній гіпотензії з гіповолемією, тяжкій формі легеневого серця, пацієнтам з опіоїдною залежністю, хворобами жовчовивідних шляхів, панкреатитом, запальними захворюваннями кишечника, гіпертрофією передміхурової залози, недостатністю надниркових залоз. Лікарський засіб не можна застосовувати, якщо існує ймовірність виникнення паралітичної кишкової непрохідності (див. розділ «Протипоказання»). Якщо протягом застосування лікарського засобу підозрюється або виникає кишкова непрохідність, то прийом лікарського засобу потрібно негайно припинити.

Морфін може знизити судомний поріг у пацієнтів з епілепсією в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Рифампіцин при супутньому застосуванні знижує рівень морфіну в плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому слід контролювати анальгетичний ефект морфіну та коригувати дози морфіну під час та після лікування рифампіцином. Не застосовувати протягом 4 годин до проведення пацієнтам додаткових знеболювальних заходів (зокрема хірургічного втручання, нервової блокади). У разі необхідності продовження терапії лікарським засобом дозування потрібно скоригувати з урахуванням постопераційного стану пацієнта. Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю в передопераційний період та протягом перших 24 годин після операції. Пацієнтам після абдомінальних оперативних втручань застосовувати лікарський засіб можна тільки після відновлення нормального функціонування кишечника.

Гострий грудний синдром (ГГС) у пацієнтів з серпоподібно-клітинною анемією

Через можливий зв'язок між розвитком гострого грудного синдрому та застосуванням морфіну у пацієнтів з серпоподібно-клітинною анемією, які отримували морфін під час вазооклюзивного кризу, необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи симптомів ГГС.

Недостатність надниркових залоз

Опіоїдні анальгетики можуть викликати недостатність надниркових залоз, яка має оборотний характер, що вимагає контролю за станом пацієнта та проведення замісної терапії глюкокортикоїдами (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Симптомами недостатності надниркових залоз можуть бути, зокрема, нудота, блювання, втрата апетиту, підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення або низький артеріальний тиск.

Зниження рівнів статевих гормонів та підвищення рівня пролактину

Тривале застосування опіоїдних анальгетиків може бути пов'язано зі зниженням рівнів статевих гормонів та підвищенням рівня пролактину (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Симптоми включають зниження лібідо, імпотенцію або аменорею.

Ризик, пов'язаний із одночасним застосуванням седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або лікарські засоби з подібною до бензодіазепінів дією

Супутнє застосування морфіну та седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або лікарські засоби з подібною до бензодіазепінів дією, може призвести до седації, пригнічення дихання, коми та летального наслідку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому призначення морфіну у комбінації з седативними засобами можливе лише у тих випадках, коли відсутні альтернативні варіанти лікування. Якщо одночасне застосування морфіну та седативних лікарських засобів є необхідним, слід застосовувати найнижчі ефективні дози, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою.

Розвиток залежності та абстинентного синдрому

Застосування опіоїдних анальгетиків може бути пов'язане з розвитком фізичної та/або психологічної залежності або толерантності (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування. Мінімізувати потенційний ризик можна шляхом підбору дози морфіну або лікарської форми та шляхом поступового припинення застосування морфіну. Різка припинення лікування може спричинити абстинентний синдром (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнт більше не потребує терапії морфіном, дозу лікарського засобу слід знижувати поступово, щоб запобігти абстинентному синдрому. При тривалому застосуванні

лікарського засобу можливий розвиток толерантності, що може спричинити необхідність поступового підвищення дози для досягнення належного рівня знеболення.

Морфін має такі ж самі ризики щодо зловживання, як і інші сильні опіоїдні агоністи. Морфіном можуть зловживати особи з латентною або явною схильністю до наркоманії. Морфін слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з алкогольною та наркотичною залежністю в анамнезі.

Випадки гіпералгезії, коли підвищення доз не призводить до аналгезуючого ефекту, можуть спостерігатися, зокрема, при прийомі високих доз морфіну. У такому разі необхідно або знизити дозу морфіну, або замінити його на інший опіоїдний лікарський засіб.

Парентеральне введення лікарських форм, призначених для перорального застосування, може призвести до летального наслідку.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати даний лікарський засіб через вміст лактози моногідрату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовувати у період вагітності або під час пологів через ризик неонатальної дихальної депресії. Застосування жінкам, які годують груддю, не рекомендується, оскільки морфін проникає у грудне молоко.

За станом новонароджених, матері яких отримували опіоїдні аналгетики під час вагітності, слід спостерігати на предмет появи ознак неонатального абстинентного синдрому. Лікування може включати опіоїдну та підтримувальну терапію.

За даними доклінічних досліджень, морфін може знижувати фертильність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікування препаратом може призвести до седації, тому рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами протягом застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо. Режим дозування встановлювати індивідуально.

Початкова доза лікарського засобу залежить від ступеня болю та особливостей попереднього прийому пацієнтом аналгетиків. Лікарський засіб потрібно застосовувати у встановленій лікарем дозі кожні 4 години. У разі посилення болю або розвитку толерантності до морфіну необхідно збільшити дозу лікарського засобу, використовуючи дозування 5 мг та 10 мг.

Для пацієнтів літнього віку може бути доцільним зниження доз, які застосовуються для дорослих.

Пацієнтам, які переходять від парентерального застосування морфіну до перорального, необхідно підвищити дозу, щоб компенсувати зменшення аналгетичного ефекту, пов'язаного з оральним способом застосування морфіну. Зазвичай необхідність такого збільшення дози становить 100 %; для таких пацієнтів потрібна індивідуальна корекція дози.

Для дорослих та дітей віком від 12 років, які не застосовували опіоїди, початкові дози морфіну, як правило, становлять 5–10 мг кожні 4 години. При болю, який не контролюється більш слабкими опіоїдами, початкова доза морфіну зазвичай становить 10 мг кожні 4 години.

Дітям віком 3–5 років призначають по 5 мг кожні 4 години, віком 6–12 років – по 5–10 мг кожні 4 години.

Добова доза морфіну може бути збільшена до 200 мг за умови контролю побічних реакцій та можливості надання невідкладної спеціалізованої допомоги. У разі неможливості контролювання болю встановленою титруванням дозою та необхідності застосування добової дози, яка перевищує 200 мг (зазвичай при хронічному болю онкологічної етіології), необхідний постійний ретельний контроль стану пацієнта (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

У разі післяопераційного болю пацієнтам із масою тіла до 70 кг призначають по 5 мг кожні 4 години, пацієнтам із масою тіла від 70 кг – по 10 мг кожні 4 години. Пероральні форми морфіну

застосовують з обережністю протягом перших 24 годин після операції з огляду на динаміку відновлення функцій кишечника.

Припинення лікування

Раптове припинення лікування опіоїдами може спричинити абстинентний синдром. Тому припинення лікування слід проводити шляхом поступового зниження дози.

Діти.

Не застосовують дітям віком до 3 років.

Передозування.

Симптоми: крапкові зіниці, млявість скелетних м'язів, брадикардія, пригнічення дихання, артеріальна гіпотензія, в тяжких випадках – циркуляторна недостатність, кома. Передозування може призвести до летального наслідку. Є повідомлення про випадки рабдоміолізу, який прогресує до ниркової недостатності. Дихальна недостатність може призвести до летального наслідку. Можлива аспіраційна пневмонія.

Лікування. Першочергово необхідно забезпечити пацієнту вільний доступ повітря та застосувати примусову або контрольовану вентиляцію легень.

Пацієнтам без пригнічення дихання може бути доцільним застосування внутрішньо активованого вугілля за умови, якщо необхідна доза лікарського засобу (50 г для дорослих, 1 г/кг для дітей) буде вжита протягом 1 години після передозування.

Чисті опіоїдні антагоністи є специфічними антидотами при отруєнні опіоїдами. При необхідності можна вжити інших підтримуючих заходів.

При тяжкому передозуванні морфіном необхідно ввести налоксон у дозі 0,8 мг внутрішньовенно. При необхідності ін'єкції повторюють кожні 2–3 хвилини або вводять налоксон інфузійно – 2 мг у 500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози (0,004 мг/мл). Швидкість інфузії повинна залежати від попередньо введеної болюсної дози та відповідати реакції пацієнта. Налоксон має відносно короткий період дії, тому стан пацієнта необхідно ретельно контролювати до повного відновлення дихальної функції.

При менш тяжкому передозуванні слід ввести налоксон у дозі 0,2 мг внутрішньовенно. При необхідності ін'єкції повторюють кожні 2 хвилини з кроком 0,1 мг.

При передозуванні морфіном у разі відсутності дихальної або циркуляторної депресії налоксон не слід застосовувати. Налоксон слід вводити обережно пацієнтам із фізичною залежністю від морфіну, оскільки раптова і повна відміна опіоїдних ефектів може спровокувати загострення абстинентного синдрому.

Побічні реакції.

При застосуванні лікарського засобу в рекомендованих дозах найбільш поширеними побічними ефектами морфіну є нудота, блювання, запор та сонливість. При тривалому застосуванні лікарського засобу нудота та блювання не є характерними. Якщо такі реакції виникають, прийом морфіну можна поєднувати з відповідною симптоматичною терапією.

Нижче наведені побічні ефекти із зазначенням частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомо (не можна оцінити на основі наявних даних).

З боку імунної системи: невідомо – алергічні реакції, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції.

Психічні порушення: часто – сплутаність свідомості, безсоння; нечасто – ажитація, ейфорія, галюцинації, зміни настрою; невідомо – наркотична залежність, дисфорія, розлади мислення.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль, мимовільні скорочення м'язів, сонливість; нечасто – судоми, парестезія, непритомність, міоклонус; невідомо – гіпералгезія, алодинія, гіпергідроз.

З боку органів зору: нечасто – зорові розлади; невідомо – міоз.

З боку органів слуху: нечасто – вертиго.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – пальпітація, почервоніння обличчя, артеріальна гіпотензія; невідомо – брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи: нечасто – бронхоспазм, набряк легенів, пригнічення дихання; невідомо – зменшення кашлю.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – нудота; часто – абдомінальний біль, анорексія, запор, сухість у роті, блювання; нечасто – диспепсія, кишкова непрохідність, розлад сприйняття смаку, підвищення рівня печінкових ферментів; невідомо – біліарний біль, загострення панкреатиту.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – гіпергідроз, висип; нечасто – кропив'янка.

З боку сечостатевої системи: нечасто – затримка сечі; невідомо – спазм сечоводу, аменорея, зниження лібідо, еректильна дисфункція.

Загальні розлади: часто – астеничні стани, свербіж; нечасто – слабкість, периферичний набряк; невідомо – розвиток толерантності до лікарського засобу, абстинентний синдром.

Наркотична залежність та абстинентний синдром (синдром відміни)

Застосування опіоїдних аналгетиків може бути пов'язане з розвитком фізичної та/або психологічної залежності або толерантності. Раптове припинення лікування або застосування опіоїдних антагоністів може спричинити розвиток абстинентного синдрому, іноді синдром відміни може розвиватися в проміжках часу між прийомами доз.

Фізичні симптоми синдрому відміни: ломота у тілі, тремор, синдром неспокійних ніг, діарея, кольки у черевній порожнині, нудота, грипоподібні симптоми, тахікардія, мідріаз. Психологічні симптоми синдрому відміни: дисфорія, почуття тривоги, дратівливість.

Одним із факторів розвитку наркотичної залежності є потяг до наркотиків.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 0,005 г № 50 (10×5) у блістерах у пачці, таблетки по 0,01 г № 10 (10×1), № 50 (10×5) у блістерах у пачці, № 140 (10×14) у блістерах у груповій тарі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

Дата останнього перегляду.

31.10.19 р. (затверджено Наказом МОЗ України від 31.10.19 р. № 2205).