

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Morfina SERRA 10 mg/ml solución inyectable
Morfina SERRA 20 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Morfina Serra 10 mg/ml solución inyectable

Cada mililitro de solución inyectable contiene 10 mg de hidrocloreto de morfina (equivalente a 8,9 mg de morfina base).

Excipiente con efecto conocido:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 3,15 mg (< 1 mmol) de sodio (como cloruro de sodio).

Morfina Serra 20 mg/ml solución inyectable

Cada mililitro de solución inyectable contiene 20 mg de hidrocloreto de morfina equivalente a 17,8 mg de morfina base.

Excipiente con efecto conocido:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 2,28 mg (< 1 mmol) de sodio (como cloruro de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) (pH = 3,2 – 3,8).
Solución transparente, limpia, estéril, libre de precipitados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en:

- Tratamiento de dolor intenso.
- Tratamiento de dolor asociado a infarto de miocardio
- La morfina es el medicamento de elección en el tratamiento de insomnio producido por dolor intenso.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Vía de administración subcutánea o intramuscular:

- Adultos: dolor: 5 - 20 mg cada 4 horas, generalmente 10 mg de manera inicial,

según necesidades y respuesta del paciente.

Vía intravenosa:

- Adultos: dolor asociado a infarto: 2-15 mg pudiendo administrarse dosis en aumento (1-3 mg) hasta cada 5 minutos. En administración intravenosa continua (mediante perfusión), el ritmo inicial recomendado en adultos es de 0,8-10 mg/h ajustándolo posteriormente en función de la respuesta a un máximo de 80 mg/h. En casos de dolor especialmente intenso se han utilizado velocidades de infusión intravenosa hasta 440 mg/h.

Vía epidural:

- Adultos: 5 mg. En caso necesario, administrar al cabo de una hora dosis adicionales de 1 ó 2 mg, sin superar la dosis total de 10 mg /24 horas.

Vía intratecal:

- Adultos: 0,2-1 mg/24 h.

Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados pueden precisar dosis inferiores a las correspondientes a los adultos.

En insuficiencia renal o hepática debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado.

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con Morfina Serra, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para la finalización del mismo, de acuerdo a las guías para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener contactos frecuentes para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con Morfina Serra, puede resultar aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

Morfina Serra no debe utilizarse más tiempo del necesario.

4.3. Contraindicaciones

Morfina Serra está contraindicada en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con alergia a la morfina u otros opiáceos
- Pacientes en estados de shock
- Pacientes en estados de anoxia, especialmente en presencia de cianosis
- Pacientes con excesiva secreción bronquial y en el asma bronquial.
- Pacientes con depresión respiratoria o enfermedad respiratoria obstructiva grave.
- Pacientes tratados con inhibidores de la mono-amino-oxidasa o durante los 10 días siguientes a la suspensión de tal tratamiento.
- En caso de infección en el lugar de inyección y en pacientes con alteraciones graves de la coagulación, la administración por vía epidural o intratecal está contraindicada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La inyección intravenosa rápida de los analgésicos opiáceos puede causar reacciones anafilactoideas, por lo que solo se efectuará por médicos con experiencia en esta administración y deberán haber disponibles un equipo para ventilación artificial y los medicamentos antagonistas de los opiáceos.

La administración epidural o intratecal sólo la debe realizar un médico con experiencia en dichas técnicas, y deberán haber disponibles un equipo para ventilación artificial y los medicamentos antagonistas de los opiáceos.

De manera adicional cuando se administra este medicamento por vía epidural e intratecal los pacientes deben ser monitorizados adecuadamente durante como mínimo 24h. ya que puede producirse depresión respiratoria.

Cuando se administra Morfina Serra por vía parenteral el paciente debe estar tumbado y deberá permanecer recostado para minimizar las reacciones adversas como hipotensión, mareo, aturdimiento, náuseas y vómitos.

Para la administración epidural o intratecal es preferible la inyección en la región lumbar, debido al aumento del riesgo de depresión respiratoria cuando se administra en la región torácica.

Si se administra morfina por vía epidural o intratecal durante el parto puede entrar con facilidad en la circulación fetal, pudiendo producir depresión respiratoria en el neonato, especialmente si es prematuro.

Antes de la administración epidural se debe comprobar la colocación correcta de la aguja o del catéter en el espacio epidural. Se puede realizar una aspiración para comprobar la presencia de líquido cefalorraquídeo o sangre que indicaría la colocación subdural o intravascular, respectivamente.

En pacientes con shock, la alteración de la perfusión puede evitar la absorción completa tras una administración intramuscular o subcutánea. La administración repetida puede dar lugar a una sobredosis debido a que se absorbe inesperadamente una cantidad excesiva cuando se recupera la circulación.

Administrar en dosis reducidas y con la mayor precaución en pacientes que también están siendo tratados con otros narcóticos, sedantes y antidepressivos tricíclicos e inhibidores de la MAO (ver también sección 4.2).

Precauciones

- Pacientes con enfermedades obstructivas respiratorias, asma crónico
- Enfermedades cardiovasculares, hipotensión y taquicardia.
- En pacientes que se encuentren bajo tratamiento con fármacos que deprimen el SNC.
- Adenoma de próstata, hipertrofia prostática o estenosis uretral: puede provocar retención urinaria.
- Disfunción de la vesícula biliar: puede producir contracción de la vesícula biliar.
- Enfermedad inflamatoria intestinal grave: puede aumentar el riesgo de megacolon tóxico, especialmente con dosis repetidas.
- Hipotiroidismo: aumento del riesgo de depresión respiratoria y de depresión prolongada del sistema nervioso central.
- Presión intracraneal elevada o lesión cerebral: eleva aún más la presión del líquido cefalorraquídeo. Puede producir sedación y cambios en las pupilas que pueden enmascarar el curso clínico de la lesión craneal.
- Se aconseja precaución al administrarlo en pacientes muy jóvenes, personas de edad avanzada, muy debilitados o con insuficiencia renal o hepática, que pueden ser más sensibles a los efectos de la morfina, especialmente la depresión respiratoria.
- Puede aparecer hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de morfina, sobre todo en dosis altas. Se podría necesitar una reducción de la dosis de morfina o cambiar de opioide.
- La rifampicina puede reducir las concentraciones plasmáticas de morfina. Se debe controlar el efecto analgésico de la morfina y ajustar las dosis de morfina durante y después del tratamiento con rifampicina.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

En insuficiencia renal o hepática debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado.

Trastornos hepatobiliares

La morfina puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, elevando así la presión intrabiliar y aumentando el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis.

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden causar una insuficiencia suprarrenal reversible que requiere seguimiento y tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden incluir, por ejemplo, náuseas, vómitos, apetito disminuido, cansancio, debilidad, mareo o presión arterial baja.

Uso en pacientes de edad avanzada: Debe tenerse especial cuidado en ancianos debido a su sensibilidad exagerada. Los ancianos son más susceptibles a los efectos analgésicos de los agonistas opiáceos mostrando unos niveles plasmáticos más elevados y una mayor duración de la acción analgésica.

En pacientes alcohólicos o con historial de drogadicción: Debe tenerse especial cuidado debido a predisposición del paciente a la drogadicción.

Síndrome torácico agudo (STA) en pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés)

Debido a una posible asociación entre el STA y el uso de morfina en pacientes con SCD tratados con morfina durante una crisis vasooclusiva, está justificada una vigilancia estrecha de los síntomas de STA.

Disminución de las Hormonas sexuales y aumento de la prolactina

El uso prolongado de analgésicos opioides se puede asociar a una disminución de las concentraciones de hormonas sexuales y a un aumento de la prolactina. Los síntomas son disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de apnea central del sueño de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten apnea central del sueño, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que puede ser potencialmente mortal o mortal, asociada al tratamiento con morfina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en los primeros 10 días de tratamiento. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de PEGA y recomendarles que acudan al médico si experimentan dichos síntomas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones cutáneas, se suspenderá la administración de morfina y se considerará un tratamiento alternativo.

Riesgo de uso concomitante de medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados

El uso concomitante de Morfina SERRA y sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes se debe reservar a los pacientes para los que no existan otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de prescribir Morfina SERRA de

manera concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se vigilará de manera cuidadosa a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda de forma encarecida informar a los pacientes y a sus cuidadores acerca de estos síntomas (ver sección 4.5).

Tratamiento antiplaquetario con inhibidor de P2Y12 oral.

Al primer día de tratamiento concomitante con inhibidor de P2Y12 y morfina, se observó una reducción de la eficacia del tratamiento con inhibidor de P2Y12 (ver sección 4.5).

Debe usarse con precaución solo en pacientes de grupos de alto riesgo, como pacientes con epilepsia y enfermedad hepática.

Dependencia y tolerancia

La morfina tiene un potencial adictivo similar al de otros agonistas opioideos potentes y se debe utilizar con especial precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

El uso de analgésicos opioideos se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física o psicológica. El riesgo aumenta con la duración del uso del fármaco y con las dosis más altas.

Los síntomas se pueden reducir al mínimo ajustando la dosis o la forma farmacéutica y disminuyendo de forma gradual la dosis de morfina. Para consultar los síntomas individuales, ver sección 4.8.

La administración repetida de morfina puede producir dependencia y tolerancia, que se caracteriza por la necesidad de aumentar progresivamente la dosis, con dependencia psíquica y física. Existe tolerancia cruzada y dependencia cruzada entre opiáceos que actúen en los mismos receptores del dolor. La dependencia suele ocurrir después de 1-2 semanas de administrar dosis terapéuticas, aunque alguna dependencia puede presentarse a los 2 ó 3 días. La interrupción brusca de un tratamiento, en pacientes con dependencia física puede precipitar un síndrome de abstinencia.

También pueden presentarse síntomas de abstinencia después de la administración de un antagonista opiáceo (Naloxona o Naltrexona) o de un agonista/antagonista (pentazocina) a pacientes con dependencia a opiáceos.

Puede producirse una dependencia fisiológica que se hace evidente por el síndrome de abstinencia que tiene lugar si se discontinúa abruptamente un tratamiento. Sin tratamiento, la mayor parte de estos síntomas desaparecen en 5 a 14 días, aunque un síndrome de abstinencia secundario con irritabilidad, insomnio y dolores musculares puede mantenerse durante varios meses.

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de opioideos como Morfina Serra.

El uso repetido de Morfina Serra puede provocar trastorno por uso de opioide. El riesgo de trastorno por uso de opioide es mayor a dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioideos.

El abuso o el mal uso intencionado de Morfina Serra puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de trastorno por uso de opioide aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fuman o con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión grave, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Morfina Serra y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de suspensión (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del trastorno por uso de opioide. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos de conducta relacionada con la dependencia de drogas (por ejemplo, solicitar demasiado pronto la renovación de la receta). Esto incluye la revisión de los opioideos y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de trastorno por uso de opioide, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Dopaje

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidrocloreto de morfina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos, cuando se toman al mismo tiempo que Morfina Serra pueden afectar al mecanismo de acción de la morfina.

La administración conjunta de Morfina Serra con el alcohol etílico produce potenciación mutua de la toxicidad, con aumento de la depresión central.

La administración concomitante de morfina y fármacos antihipertensivos puede aumentar los efectos hipotensores de los agentes antihipertensivos u otros fármacos con efectos hipotensores.

Hay una serie de medicamentos con los que no se recomienda el uso de Morfina, a menos que sea estrictamente necesario ya que puede conllevar ciertos riesgos o trastornos y en caso de emplearlos conjuntamente debe reducirse la dosis de éstos y controlar estrictamente al paciente. Entre dichos medicamentos destacan:

- anti-diarreicos antiperistálticos que pueden aumentar el riesgo de estreñimiento severo, así como la depresión del SNC.
- antihipertensivos, especialmente los bloqueantes ganglionares o diuréticos y otros medicamentos que producen hipotensión.
- antimuscarínicos u otros medicamentos con esta acción que aumentan el riesgo de estreñimiento severo, lo que puede ocasionar íleon paralítico y/o retención urinaria.
- inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) que al administrarlos junto con morfina se deben utilizar con precaución y en dosificación reducida.
- naltrexona, que precipita los síntomas de supresión en pacientes con dependencia física; éstos pueden aparecer a lo largo de 5 minutos después de administrar la naltrexona, persistir hasta 48 horas y ser difícilmente reversibles. Además, la naltrexona bloquea los efectos terapéuticos analgésicos. Aunque el uso de dosis aumentadas de morfina podrían superar el bloqueo de la naltrexona, no se deben utilizar ya que podrían dar lugar a un aumento y prolongación de la depresión respiratoria y colapso circulatorio.

Existe otro grupo de medicamentos que se caracteriza por aumentar los efectos de Morfina Serra. Por tanto, se deben ajustar las dosis de ambos en caso de administrarlos conjuntamente. Entre ellos cabe mencionar:

- la morfina debe utilizarse con precaución en pacientes que estén recibiendo simultáneamente otros depresores del sistema nervioso central, incluidos sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, relajantes musculares, antihipertensivos, gabapentina o pregabalina y alcohol. Si estos fármacos se toman en combinación con las dosis habituales de morfina, pueden producirse efectos interactivos que den lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Además, el uso simultáneo puede aumentar el riesgo de habituación.
- bloqueantes neuromusculares y posiblemente medicamentos que tengan alguna actividad bloqueante neuromuscular, que debido a la suma de los efectos de depresión respiratoria del bloqueo neuromuscular y los efectos de depresión respiratoria central del analgésico, pueden aumentar o prolongarse la depresión (apnea) o parálisis respiratoria.
- analgésicos agonistas de los opiáceos, cuya administración conjunta puede causar efectos aditivos en la depresión del SNC, depresión respiratoria e hipotensión.

- pentazocina, nalbufina y butorfanol, que pueden dar lugar a reacciones adversas aditivas. Las dos primeras pueden además precipitar síntomas de supresión y antagonizar los efectos de analgesia y depresión del SNC.

Hay un grupo de medicamentos que disminuyen el efecto de Morfina Serra. Entre ellos se encuentran:

- buprenorfina, ya que compite en la unión a receptores μ . Aunque antagoniza los efectos de depresión respiratoria de dosis altas de morfina, puede hacer aparecer depresión respiratoria aditiva con dosis bajas de morfina.
- naloxona, que antagoniza los efectos analgésicos, depresores del SNC y depresores respiratorios, pudiendo además precipitar síntomas de supresión en pacientes con dependencia física si no se titula para tratar la sobredosis de morfina.
Sin embargo, a dosis intravasculares bajas, la naloxona disminuye la incidencia de reacciones adversas.

La rifampicina induce la CYP3A4 en el hígado, aumentando el metabolismo de la morfina, la codeína y la metadona. Así, el efecto de estos opioides es reducido o neutralizado.

Se ha observado una exposición retrasada y reducida al tratamiento antiplaquetario con inhibidor de P2Y12 oral en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal y aplicarse a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican el potencial de reducción de la eficacia del inhibidor de P2Y12 en pacientes administrados conjuntamente con morfina y un inhibidor de P2Y12 (ver sección 4.4). En pacientes con síndrome coronario agudo, en los que la morfina no se puede retirar y la inhibición rápida de P2Y12 se considera crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y12 parenteral.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides y sedantes como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a un efecto depresor aditivo del SNC. Es necesario limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Morfina Serra puede alterar el valor de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de creatina kinasa y prolactina.
- Reducción (biológica) de testosterona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado que la morfina puede reducir la fertilidad (ver sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio ya que la morfina atraviesa la placenta. El uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, lo que ocasiona síntomas de abstinencia en el neonato (tales como irritabilidad, convulsiones, llanto excesivo, reflejos hiperactivos, bostezos, estornudos, aumento de la tasa de respiración, temblores, hiperreflexia, fiebre, vómitos, incremento de las heces y diarrea). El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas más seguras.

Aunque no se han descrito efectos teratogénicos en humanos, no se han realizado estudios controlados.

Se debe vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan recibido analgésicos opioides durante el embarazo para detectar posibles signos de síndrome de abstinencia del neonato. El tratamiento puede consistir en la administración de un opioide y en medidas de apoyo.

Lactancia

La morfina se excreta en la leche materna. Aunque no se han descrito problemas en humanos se desconoce los posibles efectos adversos sobre el lactante por lo que debe valorarse el balance beneficio-riesgo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas) ,especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Morfina Serra, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos de la morfina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central y a los aparatos digestivo y respiratorio.

La clasificación MedDRA de las frecuencias de la reacciones adversas es:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas)

Las reacciones más características son:

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES:

- muy frecuente: náuseas, vómitos, disfagia, estreñimiento.
- frecuente: diarrea, calambres abdominales.
- frecuencia no conocida: boca seca, pancreatitis.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO:

- frecuente: somnolencia, desorientación, sudoración, euforia; con tratamientos prolongados: tolerancia.
- poco frecuente: cefalea, agitación, temblor, convulsiones, alteraciones del humor (ansiedad, depresión), rigidez muscular, alucinaciones, insomnio.
- frecuencia no conocida: alodinia, hiperalgesia (ver sección 4.4), hiperhidrosis.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN:

- frecuente: sequedad de boca, alteraciones del gusto.

TRASTORNOS CARDÍACOS:

- frecuente: taquicardia, bradicardia, parada cardíaca, hipertensión, hipotensión, hipertensión intracraneal, colapso.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁVICOS Y MEDIASTÍNICOS:

- frecuente: espasmo de laringe, depresión respiratoria, apnea.
- frecuencia no conocida: síndrome de apnea central del sueño.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS:

- frecuente: retención urinaria.

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA:

- frecuente: reducción de la libido, impotencia.

TRASTORNOS OCULARES:

- frecuentes: visión borrosa, nistagmo, diplopia, miosis.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO:

- frecuente: edema, prurito, urticaria, erupciones exantemáticas, dermatitis de contacto.
- frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

- frecuente: dolor en el punto de inyección.
- frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia.

LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS

- poco frecuente: reacción anafiláctica después de la inyección iv.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO:

- frecuencia no conocida: reacciones anafilactoides.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS:

- frecuencia no conocida: dependencia.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES:

- frecuencia no conocida: Espasmo del esfínter de Oddi.

La interrupción brusca de un tratamiento, en pacientes con dependencia física, puede precipitar un síndrome de abstinencia caracterizado por los siguientes síntomas en distinto grado de intensidad para cada individuo: bostezos, lagrimeo, rinorrea, sudoración, midriasis, temblor, carne de gallina, anorexia, inquietud, vómito, fiebre, hiperpnea, hipertensión arterial y diarrea.

La administración epidural o intratecal no elimina el riesgo de reacciones adversas graves. La depresión respiratoria se puede presentar poco después de la administración debido a la redistribución venosa directa hacia los centros respiratorios del sistema nervioso central. Además, puede producirse depresión respiratoria retardada hasta 24 horas después de la administración, posiblemente como resultado de la extensión rostral. Después de la administración epidural o intratecal de morfina frecuentemente se produce retención urinaria, especialmente en varones, que puede persistir de 10 a 20 horas después de la inyección, por lo que puede ser necesaria la cateterización. Además, con frecuencia se produce prurito generalizado dependiente de la dosis.

Dependencia y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física o psicológica. Se puede producir un síndrome de abstinencia al interrumpir de manera brusca la administración de opioides o al administrar antagonistas de los opioides, y en ocasiones aparecen entre dos dosis. Para tratarlo, ver sección 4.4.

Los síntomas fisiológicos de abstinencia son: dolor generalizado, temblores, síndrome de piernas inquietas, diarrea, cólico abdominal, náuseas, síntomas pseudogripales, taquicardia y midriasis. Los síntomas psicológicos son estado de ánimo disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la dependencia de drogas, suele existir un deseo compulsivo de droga.

Drogodependencia

El uso repetido de Morfina Serra puede provocar drogodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis se caracteriza por la depresión respiratoria con bradipnea, acompañada o no de depresión del sistema nervioso central, neumonía por aspiración. Se puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

El tratamiento recomendado para la sobredosis consiste en:

- Mantener una vía respiratoria e instaurar respiración controlada o asistida.
- Administrar naloxona (de 0,4 a 2 mg) en una dosis única, preferiblemente intravenosa. La inyección de naloxona se puede repetir a intervalos de dos a tres minutos. Dado que la duración del efecto de la naloxona es considerablemente menor que el de la morfina por vía epidural o intratecal, puede ser necesaria la administración repetida del antagonista. Se debe tener presente que la naloxona también puede antagonizar las acciones analgésicas de la morfina y que puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia física.
- Administrar líquidos intravenosos y/o vasopresores, utilizando otras medidas de apoyo según las necesidades.
- Continuar con la monitorización del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: Analgésicos, opiáceos, alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02AA01

Mecanismo de acción: La Morfina clorhidrato es un alcaloide fenantrénico que actúa directamente sobre el sistema nervioso central y órganos con musculatura lisa. Además de su acción analgésica, la morfina posee numerosas acciones farmacológicas adicionales (sedación, euforia, antitusígeno, miótico, depresor respiratorio, emético, antidiarreico, etc.).

Como analgésico, su acción sobre el sistema nervioso central es muy compleja, pues varía según la dosis y la especie animal. En el hombre su acción se traduce por analgesia y a menudo por narcosis.

La morfina actúa como agonista de receptores específicos situados en el cerebro, médula espinal y otros tejidos. Entre los diferentes tipos de receptores opiáceos, la morfina se une predominantemente a los receptores μ . Dichos receptores se distribuyen de forma discreta en el cerebro, encontrándose una alta densidad en la amígdala posterior, tálamo, hipotálamo, núcleo caudado, putamen y determinadas áreas corticales. También se encuentran en axones terminales de aferentes primarios de la sustancia gelatinosa de la médula espinal y en el núcleo espinal del nervio trigeminal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Biodisponibilidad: 38 % (debido a que sufre un amplio metabolismo de primer paso).
T máx: 30-60 minutos (IM) ; 50-90 minutos (SC), 20 minutos (IV)
Comienzo de la acción: 10-30 minutos (IM, SC)
Duración de la acción analgésica: 4-5 horas (IM, SC, IV), hasta 24 horas (epidural).
Grado de unión a proteínas plasmáticas: 35 %

Semivida de eliminación: 1.5-2h. en individuos sanos.

Tras su administración intravenosa la morfina tiene un volumen aparente de distribución que varía entre 1,0 y 4,7 litros/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 35%. El aclaramiento plasmático es de 0,9 - 1,2 l/kg/h.

Tras la inyección subcutánea o intramuscular la morfina es rápidamente absorbida por la circulación sistémica. Si bien el sitio primario de acción de la morfina es el SNC, sólo pequeñas cantidades atraviesan la barrera hematoencefálica.

Es metabolizada principalmente en el hígado donde se conjuga con ácido glucurónico dando lugar entre otros a: morfina-6-glucurónido (con actividad analgésica especialmente cuando la morfina se administra a dosis repetidas), normorfina y codeína.

La morfina inyectada en el espacio epidural es rápidamente absorbida hacia la circulación general, siendo las curvas concentración plasmática - tiempo semejantes a las obtenidas tras la administración intravenosa o intramuscular.

Aproximadamente el 4% de la dosis inyectada en el espacio epidural alcanza el líquido cefalorraquídeo.

La vía intratecal salva la barrera meníngea y, por lo tanto, dosis menores producen una analgesia equiparable a la obtenida por vía epidural. El volumen aparente de distribución de la morfina en el espacio intratecal es de 22 ± 8 ml. Aproximadamente un 15% de la morfina administrada a nivel lumbar mediante inyección subdural alcanza las estructuras superiores. Esta difusión ascendente no sólo determina la extensión de la analgesia, sino que condiciona la aparición de la mayoría de los efectos adversos producidos por la morfina administrada por esta vía.

La principal vía de eliminación es la orina, encontrándose un 10 % en las heces. Entre un 2 y un 12% puede eliminarse inalterada por la orina. La semivida de eliminación en sujetos sanos es de 1,5 - 2 horas.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las DL₅₀ de morfina por vía i.v. en perro, rata y conejo son 175 mg/kg, 265 mg/kg y 135 mg/kg respectivamente.

La morfina administrada a ratas a una dosis de 35 mg/kg/día (35 veces la dosis habitual en humanos) no es teratogénica. Administrada a una dosis de 10 mg/kg/día (diez veces la dosis habitual en humanos) provoca un incremento en la mortalidad de las crías y un retraso del crecimiento.

En ratas macho, se ha notificado una disminución de la fertilidad y la aparición de daño cromosómico en los gametos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Químicamente, es incompatible con álcalis, bromuros, yoduros, permanganato potásico, ácido tánico y astringentes vegetales, con sales de hierro, plomo, magnesio, plata, cobre y zinc.

Se ha demostrado incompatibilidad fisicoquímica (formación de precipitados) entre las soluciones de sulfato de morfina y de 5-fluorouracilo.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

No contiene ningún tipo de conservante, por lo que las ampollas abiertas y no utilizadas inmediatamente deberán rechazarse.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio Tipo I de 1 ml, cerradas CVS, texto serigrafiado, en vidrio ámbar neutro y provistas de un arillo autorrompible de color amarillo.

Presentaciones:

Envase con 1 ampolla de 1 ml con 10 mg/ml de hidroclicloruro de morfina.

Envase con 1 ampolla de 1 ml con 20 mg/ml de hidroclicloruro de morfina.

Envase con 10 ampollas de 1 ml con 10 mg/ml de hidroclicloruro de morfina.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración debe llevarse a cabo inmediatamente después de la apertura de la ampolla.

La especialidad es estéril por autoclavado. No contiene ningún tipo de conservante, por lo que las ampollas abiertas y no utilizadas inmediatamente deberán rechazarse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS SERRA PAMIES S.A.

Ctra. Castellvell, 24

43206 – REUS (Tarragona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Morfina SERRA 10 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 37473

Morfina SERRA 20 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 37472

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023