

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Morfina B. Braun 10 mg/ml solución inyectable
Morfina B. Braun 20 mg/ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Morfina B. Braun 10 mg/ml solución inyectable:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 10 mg de hidrocloreuro de morfina, equivalente a 7,6 mg de morfina (base)

Excipientes con efecto conocido:

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

Morfina Braun 20 mg/ml solución inyectable:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 20 mg de hidrocloreuro de morfina, equivalente a 15,2 mg de morfina (base)

Excipientes 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
Solución transparente, limpia, estéril, libre de precipitados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Está indicada en:

- Tratamiento del dolor intenso
- Tratamiento del dolor postoperatorio inmediato.
- Tratamiento del dolor crónico maligno.
- Dolor asociado a infarto de miocardio.
- Dispnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar.
- Ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos.

4.2 Posología y forma de administración

Morfina B. Braun puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa (por inyección lenta o por perfusión intravenosa continua), intratecal y epidural.

La dosificación y los intervalos entre dosis se deben individualizar en función de la potencia y duración del fármaco utilizado, de la severidad del dolor, de otras medicaciones administradas simultáneamente y de la respuesta del paciente.

En adultos las dosis usuales son las siguientes:

- Subcutánea o intramuscular:
5 - 20 mg / 4 horas, generalmente 10 mg de manera inicial, según necesidades y la respuesta del paciente.
Analgesia durante el parto: 10 mg.
- Intravenosa:
2,5 - 15 mg diluidos en 4-5 ml de agua estéril para inyección o con solución de cloruro sódico al 0.9% y administrar lentamente por vía intravenosa durante 4-5 minutos.

En pacientes con infarto agudo de miocardio se recomienda la administración de 2 - 15 mg de morfina pudiendo administrarse dosis en aumento (1 - 3 mg) hasta cada 5 minutos.

En el caso de administración por vía intravenosa mediante perfusión continua el ritmo inicial recomendado en adultos es de 0,8-10 mg/h, incrementándose posteriormente en función de la respuesta del paciente; una dosis de carga de 15 mg o más puede ser administrada inicialmente para alivio previo del dolor y posteriormente iniciar una perfusión intravenosa continua.

Las dosis de mantenimiento oscilan de 0.8-80 mg/h, aunque a veces han sido necesarias dosis mayores (150 mg/h). Dosis especialmente altas se han necesitado durante varias horas o días (275-440 mg/h) para proporcionar alivio a exacerbaciones de dolor intenso en adultos que previamente habían sido estabilizados con dosis bajas de morfina.

- Epidural (región lumbar):
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 en 24 horas.
- Intratecal (región lumbar):
0,2 - 1 mg / 24 horas.
La administración de morfina por vía epidural o intratecal durante el parto puede producir reacciones adversas en el neonato (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). La administración intratecal de hasta 1 mg de morfina tiene poco efecto sobre la primera fase del parto, aunque puede prolongar la segunda fase.

Las personas de edad avanzada y pacientes debilitados pueden precisar dosis inferiores.

En niños las dosis usuales son las siguientes:

- Subcutánea o intramuscular:
0,1 - 0,2 mg/kg/4 horas según necesidades, sin superar los 15 mg en 24 horas.
- Intravenosa:
0,05 - 0,1 mg/kg administrados muy lentamente, sin superar los 15 mg en 24 horas.

En caso de pacientes con dolor crónico intenso se recomiendan dosis de 0,04- 0,07 mg/kg/h mediante perfusión por vía intravenosa. Las dosis recomendadas para mantenimiento, en caso de dolor crónico, son de 0,025-1,79 mg/kg/h.

Para la analgesia post-operatoria se requieren dosis de mantenimiento de 0,01-0,04 mg/kg/h por perfusión intravenosa.

En los neonatos la eliminación del fármaco es más lenta y son más susceptibles a efectos sobre el SNC, por ello se recomienda no exceder la dosis de 0,015 – 0,02 mg/kg/h por perfusión intravenosa.

Morfina B. Braun no debe utilizarse por vía epidural e intratecal en niños.

4.3 Contraindicaciones

Está contraindicado en:

- Pacientes con alergia a la morfina u otros opiáceos.
- Pacientes con depresión respiratoria o enfermedad respiratoria obstructiva grave.
- En caso de infección en el lugar de la 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

Morfina B. Braun únicamente debe ser administrado por vía intravenosa, intratecal y epidural por médicos especialistas y deben estar disponible en todo momento un antagonista opiáceo así como los dispositivos necesarios para la administración de oxígeno y control de la respiración. De manera adicional, cuando se administra Morfina B. Braun por vía epidural e intratecal los pacientes deben ser monitorizados adecuadamente durante, como mínimo 24 horas, ya que puede producirse depresión respiratoria.

La administración repetida puede ocasionar dependencia y tolerancia. Existe tolerancia cruzada y dependencia cruzada entre opiáceos que actúen en los mismos receptores del dolor. 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.

La dependencia física en los pacientes que reciben tratamientos prolongados para el dolor crónico intenso rara vez da lugar a una adicción verdadera.

Deberá realizarse un especial control clínico en presencia de presión intracránea aumentada, lesión cerebral, asma crónica, hipotensión, hipotiroidismo, taquicardia supraventricular, hipertrofia prostática o estenosis uretral, disfunción de la vesícula biliar, enfermedad inflamatoria intestinal grave o historial de drogodependencia.

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.

Cuando se administra Morfina B. Braun 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.

Advertencia a deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay una serie de medicamentos con los que no se recomienda el uso de Morfina B. Braun, 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:

- antidiarreicos 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 (IMAO) 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 B. Braun. Por tanto, se deben ajustar las dosis de ambos en caso de administrarlos conjuntamente. Entre ellos cabe mencionar:

- medicamentos que producen depresión del SNC, ya que la administración simultánea puede ocasionar aumentos de los efectos sobre el SNC, depresión respiratoria e hipotensión. 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 B. Braun. 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 convulsiones, irritabilidad, llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, fiebre, vómitos, diarrea, estornudos y bostezos).

Aunque no se han descrito efectos teratogénicos en humanos, no se han realizado estudios controlados (categoría C de la FDA).

Lactancia

La morfina se excreta en la leche materna. Aunque no se han descrito problemas en humanos, se desconocen los posibles efectos sobre el lactante por lo que debe tenerse en cuenta si discontinuar o proseguir con la lactancia.

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 B. Braun, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8 Reacciones adversas

El perfil toxicológico de la morfina es similar al del resto de analgésicos opiáceos, aunque los efectos aparecen con más frecuencia. Los efectos adversos más característicos son:

- *Muy frecuentes (>1/10):*

- . *Trastornos gastrointestinales:* náuseas, vómitos, estreñimiento;
- . *Trastornos del sistema nervioso:* somnolencia, desorientación, sudoración, euforia y en tratamientos prolongados, tolerancia.

- *Poco frecuentes (>1/1000, <1/100):*

- . *Trastornos del sistema nervioso:* cefalea, agitación, temblor, convulsiones, ansiedad, depresión, rigidez muscular, alucinaciones, dificultad para dormir;
- . *Trastornos gastrointestinales:* sequedad de boca, espasmo de laringe, diarrea, calambres abdominales, alteraciones del gusto;
- . *Trastornos cardíacos:* parada cardíaca, taquicardia y bradicardia, hipertensión, hipotensión, hipertensión intracraneal, colapso;
- . *Trastornos respiratorios:* depresión respiratoria, apnea;
- . *Trastornos renales y urinarios:* retención urinaria, reducción de la libido, impotencia;
- . *Trastornos oculares:* visión borrosa, nistagmo, diplopía, miosis,
- . *Trastornos de la piel:* edema, picor, urticaria, erupciones exantemáticas, dermatitis de contacto, dolor en el punto de inyección.

- *Muy raras (<1/10.000):* reacción anafiláctica.

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.

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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis se caracteriza por la depresión respiratoria con bradipnea, acompañada o no de depresión del sistema nervioso central.

Tratamiento de emergencia y antídotos

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 farmacoterapéutico: Analgésicos, opiáceos. Alcaloides naturales del opio
Código ATC: N02AA01

La morfina ejerce sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central y órganos con musculatura lisa. Además de su acción analgésica, la morfina posee numerosas acciones farmacológicas adicionales (sedación, euforia, antitúscigeno, miótico, depresor respiratorio, emético, antidiarreico, etc.).

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

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. Es metabolizada principalmente en el hígado, donde se conjuga con el ácido glucurónico dando lugar a morfina-6-glucurónido (metabolito activo) y morfina-3-glucurónido (metabolito inactivo). 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.

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 ruta 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las DL_{50} 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..

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Morfina B. Braun, como todas las sales de morfina, es incompatible con los álcalis, bromuros, ioduros, permanganato potásico y ácido tánico. También es incompatible con sales de hierro, plomo, magnesio, plata, cobre y zinc.

6.3 Periodo de validez

2 años

El contenido de las ampollas debe ser usado inmediatamente tras su apertura. Una vez abierto el envase, desechar la porción no utilizada de la solución

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar las ampollas en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Morfina B. Braun 10 mg/ml solución inyectable se presenta en ampollas de vidrio tipo I de color topacio con 1 ml de capacidad

Tamaños de envase:

Cajas de 1 ampolla de 1 ml,
Cajas de 10 ampollas de 1 ml

Morfina B. Braun 20 mg/ml solución inyectable se presenta en ampollas de vidrio tipo I de color topacio con 2 ml de capacidad.

Tamaños de envase:

Cajas de 1 ampolla de 2 ml,
Cajas de 10 ampollas de 2 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En caso de que tenga que efectuarse una dilución se realizará con agua estéril para inyección o con solución cloruro sódico al 0.9%.

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

Sólo debe usarse la solución si el cierre del envase no está dañado y la solución es clara.

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

B. Braun Medical, S.A.

Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí. Barcelona.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Morfina Braun 10 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 42.221

Morfina Braun 20 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 42.592

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

23 de Junio de 1966

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2015