

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MST CONTINUS 5 mg comprimidos de liberación prolongada
MST CONTINUS 10 mg comprimidos de liberación prolongada
MST CONTINUS 15 mg comprimidos de liberación prolongada
MST CONTINUS 30 mg comprimidos de liberación prolongada
MST CONTINUS 60 mg comprimidos de liberación prolongada
MST CONTINUS 100 mg comprimidos de liberación prolongada
MST CONTINUS 200 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

MST CONTINUS 5 mg: cada comprimido contiene 5 mg de sulfato de morfina
MST CONTINUS 10 mg: cada comprimido contiene 10 mg de sulfato de morfina
MST CONTINUS 15 mg: cada comprimido contiene 15 mg de sulfato de morfina
MST CONTINUS 30 mg: cada comprimido contiene 30 mg de sulfato de morfina
MST CONTINUS 60 mg: cada comprimido contiene 60 mg de sulfato de morfina
MST CONTINUS 100 mg: cada comprimido contiene 100 mg de sulfato de morfina
MST CONTINUS 200 mg: cada comprimido contiene 200 mg de sulfato de morfina

Excipiente(s) con efecto conocido:

- Cada comprimido de 5 mg contiene 95 mg de lactosa anhidra
- Cada comprimido de 10 mg contiene 90 mg de lactosa anhidra
- Cada comprimido de 15 mg contiene 85 mg de lactosa anhidra
- Cada comprimido de 30 mg contiene 70 mg de lactosa anhidra y 0,0004 mg de amarillo anaranjado Sunset (E-110)
- Cada comprimido de 60 mg contienen 40 mg de lactosa anhidra y 0,2296 mg de amarillo anaranjado Sunset (E-110)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada recubiertos de una película, biconvexos, con una cara lisa y con la concentración marcada en la otra cara.

Los comprimidos de MST CONTINUS 5 mg son de color blanco
Los comprimidos de MST CONTINUS 10 mg son de color marrón dorado
Los comprimidos de MST CONTINUS 15 mg son de color verde
Los comprimidos de MST CONTINUS 30 mg son de color morado
Los comprimidos de MST CONTINUS 60 mg son de color naranja
Los comprimidos de MST CONTINUS 100 mg son de color gris
Los comprimidos de MST CONTINUS 200 mg son de color verde azulado

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso y para el alivio de los dolores post-operatorios.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los comprimidos deben administrarse cada 12 horas. La dosis depende de la intensidad del dolor, de la edad del paciente y de la historia previa del paciente con terapia analgésica.

Los comprimidos de MST CONTINUS deben ingerirse enteros y sin masticar.

Dolor crónico intenso:

Adultos:

La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Un paciente que presente un dolor intenso que no pueda controlarse mediante la utilización de derivados del opio más débiles, normalmente deberá empezar con 30 mg de comprimidos de MST CONTINUS cada 12 horas, aumentando a 60 mg cada 12 horas si fuera necesario. Si se precisan dosis superiores, los incrementos deberán ser del 30-50%. En pacientes debilitados o de poco peso, es aconsejable una reducción de la dosis inicial.

Si aumenta la intensidad del dolor o la tolerancia a la morfina, puede requerirse incrementar la dosis usando los comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg y 200 mg, solos o en combinación, para alcanzar el alivio deseado.

La dosis correcta para cualquier paciente es aquella que controla el dolor durante 12 horas.

Un paciente que es tratado con otras preparaciones de morfina oral o diamorfina y cambia a un tratamiento de morfina retard, deberá recibir la misma dosis total diaria de comprimidos de MST CONTINUS, pero dividida en intervalos de 12 horas.

En los pacientes con un tratamiento de MST CONTINUS en sustitución de una terapia inyectable con morfina, se debe administrar una dosis suficientemente incrementada, para compensar cualquier posible reducción del efecto analgésico con la administración oral. Normalmente, este incremento necesario es del 100% de la dosis de morfina parenteral. En estos pacientes se recomienda ajustar individualmente la dosis.

Población pediátrica:

En casos de dolor oncológico intenso y crónico, se recomienda una dosis inicial de entre 0,2 y 0,8 mg/kg cada 12 horas. Las dosis deberán graduarse de la forma habitual, igual que para adultos.

Los comprimidos de 200 mg no están indicados para uso pediátrico.

Pacientes de edad avanzada (> de 65 años):

Como ocurre con todos los narcóticos, en los pacientes de edad avanzada puede ser aconsejable una reducción de la dosis.

Dolor post-quirúrgico:

Adultos:

No se recomienda el uso de MST CONTINUS en las primeras 24 horas del post-operatorio o hasta que la función intestinal vuelva a su normalidad; a continuación, y siempre a criterio médico, se sugiere el siguiente esquema de dosificación:

20 mg de MST CONTINUS cada 12 horas en pacientes de menos de 70 kg de peso.

30 mg de MST CONTINUS cada 12 horas en pacientes de más de 70 kg de peso.

Población pediátrica:

No está recomendado en niños el uso de los comprimidos de MST CONTINUS para el tratamiento del dolor post-operatorio.

Pacientes de edad avanzada (> de 65 años): Se puede aconsejar una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Si es necesario pueden administrarse suplementos de morfina parenteral, pero con especial atención a la dosis total de morfina, y teniendo en cuenta los efectos prolongados de MST CONTINUS.

Forma de administración

Vía oral.

MST CONTINUS comprimidos de liberación prolongada deben ser tragados enteros, y no deben romperse, masticarse o triturarse. La administración de comprimidos rotos, masticados o triturados puede conducir a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente letal de morfina (ver sección 4.9).

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de la administración de opioides puede provocar un síndrome de abstinencia. Por consiguiente, la dosis se debe reducir de manera gradual antes de la interrupción del tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
Íleo paralítico. Depresión respiratoria. Afecciones obstructivas de las vías aéreas. Cianosis. Vaciado gástrico tardío. Síntomas de íleo paralítico (ver sección 4.4). Abdomen agudo. Enfermedad hepática aguda. Asma bronquial agudo.

No está indicado su uso en pacientes con traumatismo craneal o cuando la presión intracraneal esté aumentada.

Contraindicado en la administración concomitante de IMAOs o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de su uso.

No indicado en niños menores de un año; ni en uso preoperatorio o dentro de las 24 horas posteriores a una intervención quirúrgica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No debe utilizarse cuando exista la posibilidad de presentarse íleo paralítico. En el caso de que se presente o se sospeche un íleo paralítico, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Como con todos los narcóticos, es aconsejable reducir la dosis en casos de personas mayores, de hipotiroidismo, de enfermedad renal y hepática crónica, y de pacientes con insuficiencia adrenocortical o de shock.

La morfina tiene que administrarse con precaución en pacientes con:

- Historia de abuso de sustancias
- Aumento de la presión intracraneal
- Hipotensión con hipovolemia
- Trastornos del tracto biliar
- Pancreatitis
- Insuficiencia renal grave
- Función hepática gravemente alterada
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- Cor pulmonale (insuficiencia cardíaca derecha) grave
- Asma bronquial grave
- Depresión respiratoria

El riesgo principal de un exceso de opioides es la depresión respiratoria.

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

El uso concomitante de MST CONTINUS y medicamentos 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 pacientes para los que no existan otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de prescribir MST CONTINUS 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 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).

La Morfina se debe administrar con precaución en pacientes que estén tomando depresores de SNC (ver sección 4.5).

Dependencia y síndrome de abstinencia:

El uso de analgésicos opioides 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 morfina tiene un perfil de abuso similar a otros agonistas opioides mayores. La morfina puede ser objeto de abuso por personas con trastornos adictivos latentes o manifiestos. Existe un potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a analgésicos opioides, incluyendo la morfina. MST CONTINUS debe ser utilizado con un cuidado especial en pacientes con una historia de abuso a alcohol y drogas.

Los comprimidos deben ser tragados enteros, y no deben romperse, masticarse o triturarse. La administración de comprimidos de morfina de liberación controlada rotos, masticados o triturados produce una liberación y absorción rápida de una dosis de morfina potencialmente fatal. (Ver sección 4.9).

El abuso de dosis de formas orales por administración parenteral puede dar lugar a efectos adversos graves con un desenlace mortal

El uso concomitante de MST CONTINUS y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de MST CONTINUS, se debe evitar el uso concomitante.

La morfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historia de epilepsia.

Este medicamento no está recomendado en situación pre-operatoria o en las primeras 24 horas después de una intervención quirúrgica.

Se deben usar con precaución los comprimidos de MST CONTINUS en el postoperatorio, después de una cirugía abdominal ya que la morfina afecta a la motilidad intestinal y no debe utilizarse hasta que el médico se asegure que la función intestinal está normalizada.

Los pacientes que van a ser sometidos a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (ej. cirugía de bloqueo del plexo) no deben recibir comprimidos de MST CONTINUS en las 24 horas previas a la intervención. Si está indicado el tratamiento con los comprimidos de MST CONTINUS, se debe hacer un ajuste de la dosis en función de los nuevos requerimientos post-operatorios.

Puede aparecer hiperalgesia que no responde a un aumento de la dosis de morfina, sobre todo en dosis altas. Se podría necesitar una reducción de dosis de morfina o cambiar de opioide.

Los opioides, tales como el sulfato de morfina, pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal o gonadal. Algunos cambios que se pueden observar son un aumento de la prolactina sérica y un descenso de cortisol y testosterona en plasma. Los síntomas clínicos pueden ser manifestaciones de estos cambios hormonales.

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.

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.

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.

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.

Uso en deportistas:

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

Advertencias sobre excipientes

Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de liberación prolongada de 30 mg y de 60 mg pueden producir reacciones alérgicas porque contienen amarillo anaranjado Sunset (E 110). Pueden provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. Los medicamentos que producen depresión del SNC incluyen, aunque no se limitan, a: otros opioides, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (como las benzodiazepinas), antipsicóticos, antidepressivos, anestésicos generales, fenotiacinas, gabapentina y alcohol.

Los efectos de la interacción por el uso concomitante son depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o coma, e incluso la muerte, y pueden producirse si estos medicamentos se toman en combinación con las dosis normales de morfina como resultado del efecto depresor aditivo del SNC. Es necesario limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

La morfina no debe ser coadministrada con inhibidores de la monoamino oxidasa o durante las dos semanas posteriores al tratamiento con éstos.

Medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, por ejemplo antihistamínicos, anti-parkinsonianos y antieméticos, pueden interactuar con el sulfato de morfina y potenciar los efectos adversos anticolinérgicos.

La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.

Las concentraciones en plasma del sulfato de morfina pueden verse reducidas por la rifampicina. Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos del uso concomitante de ritonavir con sulfato de morfina, ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la glucuronización del sulfato de morfina y existe la posibilidad de una disminución de las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina.

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

Los comprimidos de MST CONTINUS deben evitarse, en la medida de lo posible, durante el embarazo y en el periodo de lactancia.

El uso prolongado de sulfato de morfina durante el embarazo puede ocasionar síndrome de abstinencia neonatal.

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.

Durante el parto, no se recomienda su uso, ya que actúa sobre las contracciones uterinas, retrasándolo.

Los recién nacidos, cuyas madres reciben opioides durante el parto, presentan signos de depresión respiratoria. En estos casos la naloxona, antagonista específico, puede corregir el efecto de la morfina en el neonato.

Lactancia

No se recomienda la administración de morfina en madres lactantes porque se excreta por la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

MST CONTINUS puede alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes afectados no deben conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos enumerados a continuación se clasifican por sistema corporal, según el diccionario MedDRA y de acuerdo a su incidencia (muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes, raras, muy raras o no conocidas).

Sistema MEDRA de clasificación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos		confusión, insomnio,	agitación, euforia, alucinaciones, alteraciones del humor		alteraciones del pensamiento, dependencia, disforia
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, contracciones musculares involuntarias, somnolencia,	convulsiones, hipertonía, parestesia, síncope		alodinia, hiperalgesia (ver sección 4.4) Hiperhidrosis

		mareos,			
Trastornos oculares			alteración visual,		miosis
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo		
Trastornos vasculares			hipotensión, enrojecimiento facial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			edema pulmonar, depresión respiratoria, broncoespasmo		disminución del reflejo de la tos
Trastornos gastrointestinales	nauseas, estreñimiento	dolor abdominal, anorexia, sequedad de boca, vómitos	íleo paralítico, alteración del gusto, dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			aumento de enzimas hepáticas		dolor cólico biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, rash	urticaria		
Trastornos renales y urinarios			retención urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, fatiga, malestar, prurito	edema periférico		tolerancia, síndrome de abstinencia, síndrome de abstinencia neonatal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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

La sobredosificación aguda con morfina puede manifestarse mediante depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, neumonía por aspiración, pupilas mióticas, rhabdomiolisis que progresa a fallo renal, flacidez del músculo esquelético, bradicardia, hipotensión y muerte.

Se debe mantener respiración asistida. Los antagonistas opioides puros son los antidotos específicos frente a los efectos de sobredosis por opioides. Deben utilizarse otras medidas de soporte si se consideran necesarias.

Si se ingiere el triturado de un comprimido de liberación prolongada, se produce la liberación de morfina de forma inmediata que puede ocasionar una sobredosis con un desenlace fatal.

Tratamiento de sobredosificación por morfina: administración intravenosa de 0,8 mg de naloxona. Repetir a intervalos de 2 a 3 minutos según necesidad, o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución fisiológica salina o dextrosa al 5% (0,004 mg/ml). La velocidad de perfusión se determina de acuerdo con la respuesta del paciente a la dosis previa administrada en bolo.

Vaciar el estómago: para el lavado se puede usar una solución acuosa de permanganato potásico al 0,02%. Si fuese necesario, respiración asistida. Vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico.

En los casos de comprimidos de MST CONTINUS, ha de tenerse en cuenta los posibles restos de comprimidos en el intestino que pueden liberar sulfato de morfina durante un período de horas.

Nota: La naloxona es un antagonista específico para usarlo en casos de sobredosis narcótica. Antídotos más primitivos, tales como nalorfina, son también antagonistas parciales y pueden producir depresión respiratoria por sí mismos, por tanto no está recomendado su uso.

La naloxona no debe administrarse si no hay síntomas de depresión respiratoria o circulatoria. La naloxona se administrará con cuidado para evitar la posible aparición de los síntomas de abstinencia. El suprimir bruscamente la acción de la morfina, puede precipitar un síndrome de abstinencia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos opioides, alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02A A01.

La morfina es un agonista opioide con acción no antagónica.

La morfina actúa como agonista de los receptores opioides en el SNC, especialmente los *mu*, y en menor grado los *kappa*. Se piensa que los receptores *mu* son los mediadores de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y euforia, y que los *kappa* intervienen en la analgesia espinal, miosis y sedación.

Sistema nervioso central

Las principales acciones con valor terapéutico de la morfina son la analgesia y la sedación (somnolencia y ansiolisis). La morfina produce depresión respiratoria por acción directa sobre los centros respiratorios del tronco encefálico.

La morfina reduce el reflejo de la tos por acción directa en el centro de la tos en la médula. Los efectos antitusivos pueden presentarse a dosis más bajas que las normalmente requeridas en analgesia.

La morfina causa miosis, incluso en total oscuridad. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis narcótica pero no patognomónico (ej., lesiones protuberantes de origen hemorrágico o isquémico pueden producir manifestaciones parecidas). Cuando se establece una sobredosis por morfina se puede observar una midriasis pronunciada en lugar de miosis junto con hipoxia.

Tracto gastrointestinal y otros músculos lisos

La morfina causa una reducción de la motilidad asociada a un incremento del tono muscular liso en el antro estomacal y duodenal. Se demora la digestión de alimentos en el intestino delgado y esto conlleva una disminución de las contracciones propulsoras. Se disminuyen las ondas propulsoras peristálticas en el colon mientras que se incrementa el tono en el lugar del espasmo provocando estreñimiento. La morfina generalmente incrementa el tono del músculo liso, especialmente los esfínteres del tracto gastrointestinal y biliar. La morfina puede producir espasmo del esfínter de Oddi, aumentando la presión intrabiliar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La morfina oral se absorbe bien en el tracto digestivo, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas generalmente entre 1 y 6 horas después de su administración. La disponibilidad es completa cuando se compara con una dosis equivalente de solución oral de liberación inmediata.

La morfina sufre un significativo metabolismo de primer paso hepático, dando como resultado una menor biodisponibilidad cuando se compara con una dosis equivalente de administración por vía intravenosa o intramuscular.

Biotransformación

La morfina también se metaboliza en los riñones y en la mucosa intestinal.

La principal transformación metabólica de la morfina es la glucuronidación a morfina-3-glucurónido y en menor medida a morfina-6-glucurónido.

Eliminación

Ambos metabolitos experimentan excreción renal. Estos metabolitos se excretan en bilis y pueden estar sometidos a hidrólisis y posterior reabsorción como morfina libre.

La semivida plasmática de la morfina es aproximadamente de 2,5 a 3,0 horas.

Linealidad

La farmacocinética de morfina es lineal para un amplio rango de dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

No se han realizado estudios convencionales para valorar el potencial mutagénico de la morfina.

En la bibliografía se ha encontrado que morfina es mutagénica in vitro aumentando la fragmentación del ADN en células-T humanas. Se ha descrito también que la morfina es mutagénica in vivo en el ensayo del micronúcleo del ratón y positiva para la inducción de aberraciones cromosómicas en espermátidas de ratón y en linfocitos murinos. Los estudios mecanísticos sugieren que los efectos clastogénicos in vivo que se han observado en ratones tratados con morfina pueden estar relacionados con el aumento en los niveles de glucocorticoides producido por la morfina en esta especie. Por el contrario, los estudios in vitro de la bibliografía han demostrado que la morfina no induce aberraciones cromosómicas en leucocitos humanos o traslocaciones o mutaciones letales en *Drosophila*.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios convencionales en animales para evaluar el potencial carcinogénico de morfina.

Toxicidad en la reproducción

En la bibliografía, un estudio en ratas hembra tratadas con hasta 15 mg/kg/día i.p. de morfina antes de aparearse, con hasta 30 mg/kg/día i.p. durante la gestación y con hasta 40 mg/kg/día i.p. post-parto demostró una reducción de la fertilidad de las madres y un aumento de nacidos muertos, y en las crías reducción del crecimiento, síntomas de abstinencia de morfina y supresión de la producción de esperma. 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

Excipientes del núcleo:

Lactosa anhidra (en comprimidos de 5, 10, 15, 30 y 60 mg),
Hidroxietilcelulosa,
Alcohol cetosteárico,
Estearato de magnesio,
Talco.

Película de recubrimiento:

MST CONTINUS 5 mg: Opadry Y-1-7000 blanco (contiene: hipromelosa, macrogol 400 y dióxido de titanio (E-171)).

MST CONTINUS 10 mg: Opadry 85F270017 (que contiene: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), talco).

MST CONTINUS 15 mg: Opadry 02B21169 verde (contiene: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E-171), quinolina (E-104), azul brillante (E-133), índigo carmín (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172)).

MST CONTINUS 30 mg: Opadry OY-6708 violeta (contiene: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E-171), índigo carmín (E-132), eritrosina (E-127) y amarillo anaranjado Sunset (E-110)).

MST CONTINUS 60 mg: Opadry OY-3508 naranja (contiene: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E-171), quinolina (E-104), eritrosina (E-127) y amarillo anaranjado Sunset (E-110)).

MST CONTINUS 100 mg: Opadry OY-8215 gris (contiene: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E-171), índigo carmín (E-132) y óxido de hierro (E-172)).

MST CONTINUS 200 mg: Opadry 06B21168 verde (contiene: hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), macrogol 400, azul brillante (E-133) y quinolina (E-104)), macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
No conservar a temperatura superior a 25° C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

MST CONTINUS se presenta en blíster de PVC (cloruro de polivinilo) recubierto de PVDC (policloruro de vinilideno) y lámina de aluminio.

Tamaño del envase:

Caja con 60 comprimidos para las dosis de 5, 10, 15, 30, 60 y 100 mg.

Caja con 30 comprimidos para las dosis de 200 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Bahía de Pollensa, 11
28042 Madrid
España
Teléfono: 91 3821870

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MST CONTINUS 5 mg	nº registro: 61.080
MST CONTINUS 10 mg	nº registro: 57.898
MST CONTINUS 15 mg	nº registro: 61.081
MST CONTINUS 30 mg	nº registro: 57.897
MST CONTINUS 60 mg	nº registro: 57.899
MST CONTINUS 100 mg	nº registro: 57.900
MST CONTINUS 200 mg	nº registro: 61.909

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

	<u>1ª autorización</u>	<u>Renovación</u>
MST CONTINUS 5 mg	23/07/1996	31/01/2011
MST CONTINUS 10 mg	13/09/1988	31/01/2011
MST CONTINUS 15 mg	23/07/1996	31/01/2011
MST CONTINUS 30 mg	13/09/1999	31/01/2011
MST CONTINUS 60 mg	13/09/1988	31/01/2011
MST CONTINUS 100 mg	13/09/1988	31/01/2011
MST CONTINUS 200 mg	04/03/1998	31/01/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018