

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Morfina B. Braun 1 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución inyectable contiene 1 mg de hidrocloreuro de morfina trihidratado.

Cada ampolla de 1 ml de solución inyectable contiene 1 mg de hidrocloreuro de morfina trihidratado.

Excipientes con efecto conocido:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 3,54 mg (0,15 mmoles) de sodio y 35,38 mg (1,54 mmoles) por ampolla.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa, incolora o débilmente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Morfina B. Braun está indicado en adultos y en niños para:

- El tratamiento del dolor intenso.
- La disnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Morfina B. Braun puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intratecal y epidural.

Hidrocloreuro de morfina trihidrato puede administrarse de forma intermitente (por ej. cada 4 horas) o de manera continua (por ej. por perfusión lenta).

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.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Administración por vía intramuscular o subcutánea (inyección única o intermitente):

Entre 5 y 20 mg cada 4 horas, generalmente 10 mg de manera inicial.

Analgesia durante el parto 10 mg.

Administración intravenosa:

Para el tratamiento del dolor agudo (por ej. en dolor postoperatorio, dolor debido a infarto de miocardio):

De 2 a 15 mg mediante inyección lenta.

Ó de 2 a 15 mg seguidos de 2,5 a 5 mg cada hora por perfusión Ó de 1 a 3 mg mediante cada 5 minutos con un máximo de 2 a 3 mg por kg de peso.

Para el tratamiento del dolor crónico (por ej. dolor de tipo maligno):

Se suele iniciar el tratamiento con dosis de 15 mg. Posteriormente pueden administrarse dosis de 0,8 a 80 mg por hora, si fuera necesario. A veces, estas dosis pueden superarse, requiriéndose hasta 150 - 200 mg/h.

Administración por vía epidural (región lumbar):

La dosis habitual es de 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.

Administración por vía intratecal (región lumbar):

De 0,2 a 1 mg cada 24 horas.

La administración de morfina por vía epidural o intratecal durante el parto puede producir efectos adversos en el neonato, especialmente si es prematuro (ver sección 4.4). La administración intratecal de hasta 1 mg de morfina tiene poco efecto sobre la primera fase del parto, aunque puede prolongar la segunda fase.

Población pediátrica:

En niños menores de 6 meses es necesario monitorizar la administración de morfina.

Inyección por vía intramuscular o subcutánea:

Hasta 1 mes: 150 microgramos por kg de peso cada 4 horas.

De 1 a 12 meses: 200 microgramos por kg cada 4 horas.

De 1 a 5 años: De 2,5 a 5 mg cada 4 horas.

De 6 a 12 años: De 5 a 10 mg cada 4 horas.

Perfusión lenta por vía intravenosa:

Hasta 6 meses: Como máximo 10 microgramos por kg de peso por hora.

De 6 meses a 12 años: De 10 a 30 microgramos por kg por hora. La primera dosis puede ser de 100 a 200 microgramos por kg y por hora, con máximas dosis de 50 a 100 microgramos por kg administradas a continuación cada 4 horas.

Perfusión por vía subcutánea:

De 6 meses a 12 años: De 30 a 60 microgramos por kg por hora pueden ser necesarios para el tratamiento del dolor intenso maligno.

Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados

Pueden precisar dosis inferiores a las correspondientes a los adultos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Debe ajustarse la dosis al gradiente de incapacidad funcional del riñón o hígado (ver sección 4.4).

Forma de administración

- El paciente debe permanecer tumbado cuando se administre por vía intravenosa para reducir los efectos adversos.
- Cuando se administre por vía epidural e intratecal, debe utilizarse una aguja de dimensiones apropiadas así como la correcta colocación de la aguja y del catéter en el espacio epidural.
- En el caso de administración en la región lumbar, ésta ha de ser lenta realizando una aspiración para reducir el riesgo de administración intravascular accidental.

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con morfina, 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, 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

Este medicamento no debe utilizarse más tiempo del necesario.

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

Este medicamento está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con depresión respiratoria o enfermedad respiratoria obstructiva grave.
- Pacientes con asma bronquial agudo.
- Pacientes tratados con inhibidores de la mono-amino-oxidasa o durante los 14 días siguientes a la suspensión del tal tratamiento.
- Pacientes con enfermedad hepática aguda y/o grave.
- Pacientes con lesión craneal; aumento de la presión intracraneal.
- Pacientes en coma.
- Pacientes con espasmos del tracto renal y biliar.
- Pacientes con alcoholismo agudo.
- Pacientes en riesgo de íleo paralítico.
- Pacientes con colitis ulcerosa.
- Pacientes en estados de shock.
- 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

Este medicamento debe ser administrado por personal sanitario y únicamente por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, epidural e intratecal 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 por vía epidural e intratecal los pacientes deben ser

monitorizados adecuadamente durante, como mínimo 24 horas, ya que puede producirse depresión respiratoria.

Deberá realizarse un especial control clínico o incluso reducir la dosis en presencia de asma crónica (evitar su uso durante un ataque agudo de asma, ver sección 4.3) o con una disminución de la reserva respiratoria (incluyendo cardiopatía pulmonar, obesidad severa, etc.), hipotensión, hipotiroidismo, hipertrofia prostática o estenosis uretral, disfunción de la vesícula biliar o de las glándulas suprarrenales, miastenia gravis, 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 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.

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.

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.

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia):

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de opioides como morfina.

El uso repetido de morfina 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 opioides. El abuso o el mal uso intencionado de morfina 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 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 opioides 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.

Dependencia y síndrome de abstinencia:

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

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.

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

El uso concomitante de morfina 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 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).

Riesgo de uso concomitante con 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).

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.

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.

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.

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 vaso oclusiva, está justificada una vigilancia estrecha de los síntomas de STA.

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.

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.

Advertencia a deportistas

Se informa que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico del control del dopaje como positivo.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 estos 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 la morfina. 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.
- Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionado: 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).

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.

Hay un grupo de medicamentos que disminuyen el efecto de la morfina. 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.
- Rifampicina puede reducir las concentraciones plasmáticas de morfina (ver sección 4.4).

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.

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, aumento de la tasa de respiración, hiperreflexia, vómitos, incremento de las heces y diarrea, estornudos y bostezos).

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 desconocen los posibles efectos sobre el lactante por lo que debe valorarse el balance beneficio-riesgo.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de morfina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

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 este medicamento, 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.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y en orden decreciente de frecuencia, definida de la siguiente manera:

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 $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10.000$
Frecuencia no conocida: no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas más características son:

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: náuseas, vómitos, disfagia, estreñimiento.

Frecuentes: diarrea, calambres abdominales.

Frecuencia no conocida: pancreatitis.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: somnolencia, desorientación, sudoración, euforia; con tratamientos prolongados: tolerancia.

Poco frecuentes: cefalea, agitación, temblor, convulsiones, alteraciones del humor (ansiedad, depresión), rigidez muscular, alucinaciones, insomnio.

Frecuencia no conocida: hiperhidrosis, alodinia, hiperalgesia (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: boca seca, alteraciones del gusto.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: taquicardia, bradicardia, parada cardíaca, hipertensión, hipotensión, hipertensión intracraneal, colapso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: espasmo de laringe, depresión respiratoria.

Frecuencia no conocida: síndrome de apnea central del sueño.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: retención urinaria.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: espasmo del esfínter de Oddi.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: reducción de la libido, impotencia.

Trastornos oculares:

Frecuentes: visión borrosa, nistagmo, diplopía, miosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: 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:

Frecuentes: dolor en el punto de inyección.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: dependencia.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Poco frecuentes: reacción anafiláctica después de la inyección iv.

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.

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.

Drogodependencia:

El uso repetido de este medicamento 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: 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.

Una sobredosis mínima puede causar náuseas, vómitos, temblor, miosis, estado de ánimo alterado, bajada de la temperatura corporal, bajada de la tensión arterial, confusión y somnolencia.

Una sobredosis media puede causar adormecimiento de la persona en mayor o menor grado dependiendo de la dosis y una sobredosis superior puede causar coma, depresión respiratoria con bradipnea, miosis, debilitación del pulso y del ritmo cardíaco, sensación de frío, bajada de la tensión arterial, neumonía por aspiración y se puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

El tratamiento recomendado para la sobredosis consiste en:

- Mantener una vía respiratoria y asegurar la respiración adecuada con oxígeno, si es necesario por respiración 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 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, 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.

Efectos farmacodinámicos

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.

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 el ácido glucurónico dando lugar a morfina-6-glucurónido (metabolito activo) y morfina-3-glucurónido (metabolito inactivo).

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.

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.

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.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento es incompatible con los álcalis, bromuros, ioduros, 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

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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio tipo I de color topacio con 1 ml de capacidad.

Presentaciones:

Cajas de 10 ampollas de 1 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

En caso de que tenga que efectuarse una dilución se realizará con agua estéril para inyección o con solución de cloruro de sodio al 0,9%.

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, SA
Ctra. de Terrassa, 121
08191 Rubí (Barcelona),
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Morfina B. Braun 1 mg/ml solución inyectable. N° Registro: 82.748

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

Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024