

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maracex 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 20 mg de hidroclicloruro de morfina equivalente a 15,2 mg de morfina.

Una ampolla (1 ml) contiene 20 mg de hidroclicloruro de morfina equivalente a 15,2 mg de morfina.

Una ampolla (5 ml) contiene 100 mg de hidroclicloruro de morfina equivalente a 76 mg de morfina.

Una ampolla (10 ml) contiene 200 mg de hidroclicloruro de morfina equivalente a 152 mg de morfina.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada ml contiene 2,4 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución incolora o amarillenta, libre de partículas visibles.

El pH de la solución es de 3,0-5,0 y la osmolalidad es de 280-310 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado para el tratamiento del dolor intenso que solo puede controlarse de forma adecuada con analgésicos opioides.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Debido a que la duración de los efectos de la morfina y la intensidad, la razón y la duración del dolor varían enormemente y que la morfina se utiliza en relación, por ejemplo, con procedimientos quirúrgicos muy diferentes, la posología se debe individualizar.

##### **Adultos**

###### *Vía subcutánea o intramuscular*

Adultos: 5 – 20 mg, la dosis habitual es de 10 mg, en caso necesario, repetir administración cada 4 horas

Pacientes de edad avanzada: 5 – 10 mg por dosis.

La vía subcutánea no es adecuada para pacientes edematosos.

###### *Vía intravenosa*

Adultos: 2,5 – 15 mg (en caso necesario, diluir en solución salina al 0,9%), administrados durante 4 a 5 minutos.

###### *Vía epidural*

La dosis de inicio habitual es 2-4 mg, generalmente diluida en solución salina al 0,9%. Una vez el efecto analgésico haya terminado, normalmente después de 6-24 horas, se puede administrar una nueva dosis de

1-2 mg si fuera necesario. Para el tratamiento prolongado del dolor en pacientes con cáncer, normalmente son necesarias dosis más elevadas y una perfusión epidural continua.

La dosis diaria normalmente no sobrepasa los 100 mg por día en adultos, pero en algunos casos particulares es necesario usar una dosis más alta para aliviar el dolor, especialmente en las últimas etapas de la enfermedad.

### ***Población pediátrica***

*Vía subcutánea o intramuscular:*

0,1 – 0,2 mg/kg (la dosis máxima es de 15 mg).

La vía subcutánea no es adecuada para pacientes edematosos.

*Vía intravenosa:*

0,05 – 0,1 mg/kg, administrados muy lentamente (se recomienda diluir con solución salina al 0,9%).

La morfina se debe utilizar con cuidado al tratar a los neonatos y niños pequeños, ya que tienden a ser más sensibles de lo normal a los opioides debido a su bajo peso corporal (ver sección 4.4).

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

Los metabolitos de la morfina son excretados por los riñones. Debido a que de entre los metabolitos, la morfina-6-glucuronida es activa, se recomienda reducir la dosis si el paciente padece insuficiencia renal. Para pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe usar una dosis que suponga un 75% de la dosis normal, y para pacientes con insuficiencia renal grave, se debe usar una dosis que suponga un 50% de la dosis normal. Pueden utilizarse los intervalos de dosis habituales.

### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

La vida media de eliminación aumenta en pacientes con insuficiencia hepática. La morfina debe administrarse con cuidado a los pacientes con función hepática alterada, y los intervalos de dosis pueden extenderse en comparación con los habituales.

### ***Pacientes de edad avanzada***

La dosis inicial para pacientes de edad avanzada debe ser menor de lo normal, y las dosis posteriores deben ser valoradas individualmente en función de la respuesta. Debido a que la morfina se elimina más lentamente en pacientes de edad avanzada, también puede ser necesario reducir la dosis diaria total si el paciente recibe morfina de forma continuada.

### **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.

### **Método de administración**

Para uso intramuscular, subcutáneo, intravenoso y epidural.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Estancamiento de las secreciones en el tracto respiratorio, depresión respiratoria, enfermedad hepática aguda, condiciones de ansiedad durante la afectación por alcohol o medicamentos hipnóticos.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si la función pulmonar del paciente está alterada (enfisema, cor pulmonale, hipercapnia, hipoxia, obesidad significativa), es especialmente importante prestar atención al efecto depresivo de la morfina sobre la respiración. La morfina aumenta la presión intracraneal, por lo que el peligro de un aumento significativo de la presión intracraneal y de la hipoventilación en pacientes con traumatismo craneal es mayor de lo habitual cuando se utiliza morfina. La morfina también puede ocultar los signos utilizados para evaluar el nivel de conciencia. En pacientes con volúmenes sanguíneos bajos, se debe tener en cuenta el riesgo de hipotensión. Al tratar a pacientes con asma o alergias deben tenerse en cuenta los efectos liberadores de histamina de la morfina. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de la MAO (ver sección 4.5)

Para los dolores de parto, la morfina no debe administrarse sistémicamente, sino sólo localmente en el espacio epidural o espinal.

La morfina no debe administrarse cuando un paciente se encuentra en un estado de confusión causado por alcohol o hipnóticos.

El uso repetido puede causar tolerancia y dependencia. Se debe tener precaución en el uso y podría ser aconsejable una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada y en los siguientes casos:

- Hipotensión.
- Hipotiroidismo.
- Reserva respiratoria deprimida.
- Hipertrofia prostática o constricción uretral.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Enfermedad pancreática o biliar.
- Convulsiones epilépticas o aumento de la tendencia a las convulsiones.
- Uso epidural con enfermedades preexistentes del sistema nervioso y con administración sistémica simultánea de glucocorticoides.

La morfina no debe utilizarse en el tratamiento del edema pulmonar resultado de un irritante químico sobre las vías respiratorias.

Se han notificado depresiones respiratorias graves, potencialmente mortales o fatales, con el uso de opioides, incluso cuando se usan según lo recomendado. La depresión respiratoria, sino se detecta y no se trata inmediatamente, puede conducir a un paro respiratorio y la muerte.

Cuando se administra morfina por vía intravenosa o epidural, se debe disponer de un antagonista opioide y de instalaciones para la administración de oxígeno y control de la respiración.

Cuando el medicamento se administra por vía epidural en dosis individuales, el paciente debe estar en un entorno en el que sea posible una monitorización adecuada. Debido a que se puede presentar depresión respiratoria tardía, la monitorización debe continuar durante un período de tiempo específico dependiendo del estado del paciente y durante al menos 24 horas después de cada dosis.

Cuando la morfina se administra mediante microperfusión continua y controlada (p.ej. catéter), la monitorización del paciente se debe continuar durante al menos 24 horas después de la administración de cada dosis de prueba y durante varios días tras la implantación quirúrgica del catéter, según sea apropiado para monitorización adicional y ajuste de dosis.

También se deberá disponer inmediatamente de un antagonista de opiáceos y de un equipo de reanimación cuando el reservorio del dispositivo de microperfusión se rellene con morfina o se manipule de algún otro modo. También deben estar fácilmente disponibles las instalaciones, medicamentos y equipo necesarios para el tratamiento de inyecciones intravasculares involuntarias durante el intento de la inyección epidural .

Los pacientes bajo tratamiento epidural del dolor a largo plazo deben ser monitorizados ante la reducción de los efectos analgésicos, el dolor inesperado y los síntomas neurológicos para minimizar el riesgo de complicaciones neurológicas potencialmente irreversibles.

La inyección rápida del fármaco por vía intravenosa puede provocar un aumento de la frecuencia de efectos adversos inducidos por los opiáceos. Se ha producido depresión respiratoria grave, apnea, hipotensión, colapso circulatorio periférico, rigidez de la pared torácica, parada cardíaca y reacciones anafilactoides tras la inyección rápida por vía intravenosa.

Debido al efecto analgésico de la morfina, se pueden enmascarar complicaciones intraabdominales graves, por ejemplo, una perforación intestinal.

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 a dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de morfina o un cambio de opioide.

La morfina tiene un potencial de abuso similar al de otros agonistas opioides fuertes y se debe usar con especial precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

#### Dependencia y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioides puede estar asociado con el desarrollo de dependencia o tolerancia física y/o psicológica. El riesgo aumenta con la duración del uso del medicamento y con 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.

#### 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 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).

#### 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).

### 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 del STA.

### Insuficiencia suprarrenal

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

### 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 incluyen disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

### Población pediátrica

Se debe usar con precaución y considerar una dosis más baja al tratar a neonatos y niños, ya que pueden ser sensibles a los efectos de los opiáceos, en particular a su efecto depresivo sobre la respiración.

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Combinaciones que deben evitarse

#### Barbitúricos

Los barbitúricos refuerzan los efectos respiratorios depresivos de los opiáceos y los opioides. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

#### Alcohol

Pequeñas cantidades de alcohol pueden aumentar enormemente los efectos de debilidad respiratoria y depresivos de la morfina. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

#### Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO)

Los inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos de la morfina (depresión respiratoria e hipotensión).

Se ha observado el síndrome de serotonina en tratamiento simultáneo con petidina e inhibidores de la MAO, y este efecto no puede ser descartado durante el tratamiento concomitante con morfina e inhibidores de la MAO.

### Combinaciones en las que puede ser necesario ajustar la dosis

#### Gabapentina

Se debe prestar atención al riesgo de síntomas del SNC en la elección del tratamiento. Si los dos medicamentos se administran de forma concomitante, se debe considerar una reducción de la dosis de gabapentina. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para ver un control sobre los signos de depresión del SNC, como la somnolencia, y reducir la dosis de gabapentina en consecuencia.

#### Rifampicina

La rifampicina puede reducir la eficacia de la morfina y pueden ser necesarias concentraciones de morfina más altas de lo normal.

#### Amitriptilina, clomipramina y nortriptilina

La amitriptilina, la clomipramina y la nortriptilina potencian el efecto analgésico de la morfina, probablemente como resultado del aumento de la exposición plasmática. Es necesario un ajuste de la dosis.

#### Agonistas/antagonistas mixtos de la morfina

Los agonistas/antagonistas mixtos de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) disminuyen el efecto analgésico a través de la inhibición competitiva de los receptores, lo que aumenta el riesgo de síntomas de abstinencia.

#### Combinaciones con relevancia clínica poco clara

##### Baclofeno

La combinación de morfina con la administración por vía intratecal de Lioresal puede causar una disminución de la presión arterial del paciente. El riesgo de que esta combinación pueda causar apnea u otros síntomas del SNC no puede ser descartado.

##### Hidroxizina

La administración simultánea de hidroxizina y morfina puede aumentar la depresión del SNC y adormecimiento, mediante un efecto aditivo. Debe considerarse la posibilidad de cambiar el tratamiento a una histamina no sedante.

##### Metilfenidato

El metilfenidato puede aumentar el efecto analgésico de la morfina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de morfina durante el tratamiento concomitante con metilfenidato.

##### Nimodipina

La nimodipina puede aumentar el efecto analgésico de la morfina. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de morfina durante el tratamiento concomitante con nimodipina.

##### Ritonavir

Las concentraciones plasmáticas de morfina pueden disminuir, debido a la inducción de la glucuronidación, durante la administración simultánea con ritonavir como antiviral o como refuerzo farmacocinético de otros inhibidores de la proteasa.

##### Inhibidor de P2Y12 oral

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 con medicamentos 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).

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Los datos sobre el uso de la morfina en mujeres embarazadas son limitados.

No se ha descrito que la morfina cause malformaciones congénitas en el feto. La morfina atraviesa la placenta. Por esta razón, la morfina sólo debe utilizarse durante el embarazo en los casos en que el beneficio materno supere ampliamente el riesgo para el niño. Para los dolores del parto, la morfina debe administrarse sólo de forma local en el espacio epidural o espinal, ya que el uso sistémico puede prolongar el parto y causar depresión respiratoria en el recién nacido. La administración de morfina a la madre durante el embarazo puede producir adicción a los opioides en el niño y conducir al desarrollo de síntomas de abstinencia después del nacimiento. Se debe vigilar a los recién nacidos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el embarazo o durante el parto para detectar signos de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia neonatal. El tratamiento puede incluir un opioide y medidas de apoyo. En caso de depresión respiratoria grave, se debe administrar un antagonista opioide específico.

### Lactancia

La morfina se excreta en la leche materna, donde alcanza concentraciones más elevadas que en el plasma materno. No se recomienda la lactancia materna cuando la madre es tratada con morfina, debido al riesgo de depresión respiratoria en el lactante.

### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de la morfina en la fertilidad masculina o femenina. Estudios en animales han descrito que la morfina podría reducir la fertilidad (ver sección 5.3).

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8. 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).

### *Trastornos del sistema inmunológico*

Frecuencia no conocida: reacciones anafilactoides.

### *Trastornos psiquiátricos*

Frecuencia no conocida: dependencia.

### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: fatiga, somnolencia, mareo.

Poco frecuentes: hipoventilación (a través de la inhibición del sistema nervioso central), euforia, vértigo, cefalea, alteraciones del sueño, inquietud, alucinaciones transitorias, confusión, problemas de equilibrio, visión anormal, aumento de la presión intracraneal, cambios de humor, agitación, temblor, sacudidas musculares, convulsiones, rigidez muscular.

Muy raras: dosis altas pueden provocar excitación del sistema nervioso central, que puede manifestarse como convulsiones.

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: boca seca.

#### *Trastornos hepatobiliares*

Muy raras: espasmos biliares.

#### *Trastornos cardíacos*

Raras: bradicardia, taquicardia, palpitaciones.

#### *Trastornos vasculares*

Raras: hipotensión, hipertensión, rubefacción

Muy raras: flebitis (reportada después de la administración parenteral).

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Raras: hipoventilación.

Muy raras: edema pulmonar.

#### *Trastornos renales y urinarios*

Muy frecuentes: retención urinaria después de la administración epidural.

Frecuentes: retención urinaria después de la administración parenteral.

#### *Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales*

Poco frecuentes: síntomas de abstinencia en recién nacidos cuyas madres recibieron morfina durante el embarazo, tales como inquietud, vómitos, aumento del apetito, irritabilidad, hiperactividad, temblores o sacudidas, congestión nasal, convulsiones, llanto agudo.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Raras: prurito, urticaria, erupción, eritema e induración en el lugar de la inyección después de la administración intravenosa.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Muy raras: se han reportado algunos casos de mioclono relacionado con la dosis.

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Poco frecuentes: adicción física y mental.

Muy raras: reacción anafiláctica.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia.

#### Dependencia y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física y/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](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

El síntoma predominante de la sobredosis de morfina es la hipoventilación; la frecuencia respiratoria o el volumen de ventilación pulmonar, o ambos, disminuyen, el paciente se vuelve cianótico, y las vías respiratorias superiores se bloquean como resultado de la flacidez de la laringe y los músculos de la lengua. La respiración se vuelve irregular, lo que conduce finalmente a la apnea. El nivel de conciencia disminuye; el paciente puede encontrarse somnoliento o inconsciente. Las pupilas se contraen, aunque pueden dilatarse en relación con la asfixia. El tono muscular estriado es menor de lo normal y la piel está fría y húmeda. El paciente puede tener bradicardia e hipotensión. Puede producirse neumonía por aspiración. Una sobredosis significativa puede resultar en colapso circulatorio y parada cardíaca. Se puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

El tratamiento de la sobredosis debe centrarse en el restablecimiento de la respiración. Si es necesario, la respiración debe ser asistida con ventilación mecánica. Los síntomas de la sobredosis de morfina se pueden revertir usando naloxona. En este caso, se debe tener en cuenta la corta duración del efecto de la naloxona (1-3 horas). El estado del paciente con sobredosis debe ser monitorizado durante un largo período y la naloxona debe ser administrada según sea necesario en varias dosis o como una infusión continua. Durante el tratamiento de la sobredosis se debe tener en cuenta el hecho de que la naloxona puede provocar síntomas agudos de abstinencia al paciente con adicción a los opioides.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Alcaloides naturales del opio, morfina.

**Código ATC:** N02AA01.

La morfina es un agonista opioide, que se une principalmente a los receptores opioides  $\mu$ . Sus efectos son similares a los de otros agonistas opioides que se unen a los receptores opioides  $\mu$ .

La morfina alivia el dolor al afectar tanto la percepción del dolor (nocicepción) como la experiencia subjetiva relacionada con el dolor. Cuando se administra de forma sistémica, el medicamento afecta a múltiples sitios, así como al sistema nervioso periférico, la médula espinal y la región supraspinal. Cuando se administra por vía epidural, la morfina se une directamente a los receptores opioides de la médula espinal y bloquea selectivamente la transmisión de los impulsos nerviosos nociceptivos.

El efecto analgésico comienza rápidamente (aproximadamente en unos 5 minutos) después de la administración intravenosa, y entre 30-60 minutos después de la inyección intramuscular. El efecto analgésico de una dosis dura entre 3-4 horas. El efecto analgésico de la administración epidural puede observarse a los 10 minutos aproximadamente, y alcanza el efecto máximo en 45-60 minutos después de la inyección. Cuando se administran 4 mg de hidrocloreuro de morfina por vía epidural para el dolor postoperatorio, la duración del efecto es de 10-12 horas. El efecto y la duración de la analgesia varían dependiendo del procedimiento quirúrgico. En el tratamiento del dolor canceroso, el efecto analgésico de una dosis de 4 mg puede disminuir y durar menos tiempo.

La morfina causa euforia y sedación. La administración prolongada de grandes dosis conduce al desarrollo de tolerancia y adicción.

Las náuseas y los vómitos causados por la morfina son el resultado de la estimulación del área postrema de la médula y, en parte, de los efectos sobre el sistema vestibular. Las náuseas suelen aparecer cuando el paciente se mueve.

Debido al efecto de la morfina, la sensibilidad del sistema respiratorio a la presión parcial de dióxido de carbono disminuye, la frecuencia respiratoria o el volumen de ventilación pulmonar, o ambos, disminuyen y la resistencia a la hipercapnia y la hipoxemia se reducen. La morfina disminuye el reflejo de la tos.

La morfina tiene numerosos efectos sobre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y los órganos internos. La morfina puede producir liberación de histamina. El aumento de la actividad de los nervios parasimpáticos que inervan la pupila puede producir miosis. La motilidad y la cantidad de secreciones en el estómago se reducen, el vaciamiento gástrico se prolonga y el potencial de reflujo esofágico aumenta. Aumenta el tono en la parte antral del estómago y en la primera parte del duodeno. Se reducen las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales. En el intestino se produce un aumento del tono, mientras que la motilidad disminuye y la absorción de agua a través del intestino aumenta. La morfina puede causar espasmos del tracto biliar. La morfina bloquea el reflejo de evacuación urinaria y también tiene un efecto antiurético.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la morfina no depende de la dosis.

### Distribución

Después de la administración intramuscular, la concentración en el plasma aumenta hasta alcanzar el máximo en 10-20 minutos. La distribución a los tejidos periféricos es rápida. La morfina es el opioide menos liposoluble de los utilizados, y atraviesa la barrera hematoencefálica de forma lenta. Cuando la concentración alcanza el nivel terapéutico, aproximadamente un tercio de la morfina está ligada a proteínas.

### Absorción

Después de la administración epidural, la morfina se extiende también de forma rostral en la circulación sistémica, lo cual produce que efectos adversos significativos, en particular la hipoventilación, puedan manifestarse varias horas después de la administración.

### Biotransformación

La morfina se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación. Sus metabolitos más importantes son la morfina-3-glucurónido, sin actividad analgésica, y la morfina-6-glucurónido, farmacológicamente activa, la cual es más potente que la morfina. La glucuronidación se produce de forma extrahepática. La morfina y sus metabolitos circulan de forma enterohepática, y se pueden encontrar pequeñas cantidades de morfina en la orina y las heces varios días después de su administración.

### Eliminación

La eliminación, principalmente de la morfina-3-glucurónido, se produce mediante filtración glomerular. Sólo una pequeña cantidad de morfina se elimina sin cambios. La eliminación tanto de la morfina-3-glucurónido como de la morfina-6-glucurónido se prolonga en caso de insuficiencia renal, y los metabolitos pueden acumularse después de una administración repetida.

### Poblaciones especiales

Para adultos jóvenes, la vida media de la morfina en el plasma es de 2 a 3 horas, y ligeramente más larga para la morfina-6-glucuronido. En niños, la glucuronidación es más lenta al principio; sin embargo, a la edad de seis meses, la eliminación es la misma que en adultos.

En pacientes de edad avanzada, el volumen de distribución es menor que en los adultos jóvenes, por lo que se recomienda el uso de dosis más bajas. Después de la administración epidural, la vida media de la morfina en plasma y en el líquido cefalorraquídeo es de 2 a 4 horas.

### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática afecta a la eliminación de la morfina.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas. Se han realizado estudios de carcinogenicidad. Se han observado efectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

### Toxicidad reproductiva:

Cuando se administra durante todo el transcurso del embarazo, la morfina puede causar malformaciones del SNC y cambios en los sistemas de neurotransmisión, retraso en el crecimiento, atrofia testicular y dependencia. Además, la morfina afecta el comportamiento sexual masculino y la fertilidad en varias especies animales. En ratas macho, se ha notificado una reducción de la fertilidad y daño cromosómico en los gametos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico, concentrado (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

Las sales de morfina son sensibles a los cambios en el pH y pueden precipitar en un ambiente alcalino. Los compuestos incompatibles con las sales de morfina incluyen aminofilina, sales de sodio de barbitúricos, fenitoína y clorhidrato de ranitidina.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

### **6.3. Período de validez**

3 años

Después de la primera apertura:

Una vez abierto, el producto debe utilizarse inmediatamente.

### Período de validez después de la dilución

Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso durante 28 horas a 25°C y de 2°C a 8°C con una solución de cloruro de sodio al 0,9 % en un recipiente de polietileno (PE).

Desde el punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales en temperatura de almacenamiento. Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz. No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio de tipo I transparente que contienen 1 ml, 5 ml o 10 ml de solución inyectable y para perfusión. Las ampollas se empaquetan en un soporte de cloruro de polivinilo. Los soportes se envasan en una caja de cartón.

Tamaños de envase:

10 ó 50 ampollas de 1 ml.

5 ó 10 ampollas de 5 ml ó 10 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Maracex 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión es compatible con la solución de cloruro de sodio al 0,9 % en envase de polietileno (PE).

No utilizar si el producto contiene partículas visibles.

Maracex 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para un solo uso, desechar el contenido restante después de su uso.

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**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Enero 2020

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2020