

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Morfina Sun 1 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada  
Morfina Sun 2 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Morfina Sun 1 mg/ml:**

Cada ml de solución para perfusión contiene 1 mg de morfina sulfato equivalente a 0,75 mg de morfina.  
Cada jeringa precargada de 50 ml contiene 50 mg de morfina sulfato equivalente a 37,5 mg de morfina.

#### Excipiente con efecto conocido:

Una jeringa precargada de 50 ml contiene 178 mg (7,75 mmol) de sodio. Cada ml contiene 3,57 mg (0,155 mmol) de sodio.

#### **Morfina Sun 2 mg/ml:**

Cada ml de solución para perfusión contiene 2 mg de morfina sulfato equivalente a 1,5 mg de morfina.  
Cada jeringa precargada de 50 ml contiene 100 mg de morfina sulfato equivalente a 75 mg de morfina.

#### Excipiente con efecto conocido:

Una jeringa precargada de 50 ml contiene 179 mg (7,81 mmol) de sodio. Cada ml contiene 3,59 mg (0,156 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente, incolora,  
pH entre 2,5 y 6,5,  
osmolalidad entre 265 y 325 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

La morfina está indicada para el alivio sintomático del dolor intenso en adultos que solo pueda tratarse adecuadamente con analgésicos opioides.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La dosis de morfina debe ajustarse en función de la intensidad del dolor y la respuesta y tolerancia del paciente.

##### *Adultos*

La dosis inicial es de 1-2 mg de morfina sulfato por hora. La dosis y el intervalo de dosificación deben ajustarse en función de la respuesta del paciente; se deben realizar ajustes hasta alcanzar la analgesia.

En general, no se debe exceder la dosis diaria máxima de 100 mg de sulfato de morfina; sin embargo, en caso de cuidados paliativos, pueden ser necesarias dosis más altas para la mayoría de dolores intensos.

### Instrucciones especiales para el ajuste de dosis

En general, la dosis más alta necesaria administrada debe ser la dosis más baja con la que se pueda controlar el dolor. En pacientes sometidos a otra terapia para el dolor (ej., cirugía, bloqueo del plexo), la dosis debe reajustarse después del procedimiento.

La morfina no debe utilizarse durante más tiempo del necesario. Si se requiere un tratamiento del dolor de mayor duración, se debe controlar periódicamente y a intervalos cortos (si es necesario debido a las pausas de aplicación), si se puede administrar morfina y en qué dosis. Si es necesario, se debe cambiar a una forma farmacéutica más adecuada.

### 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.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe considerar duplicar el intervalo de dosificación. Es necesario actuar con precaución cuando se administra morfina a pacientes con insuficiencia hepática.

#### *Insuficiencia renal*

La morfina es uno de los opioides cuya dosificación se ve más afectada por la insuficiencia renal. Como resultado de la disminución del aclaramiento renal, la acumulación de metabolitos puede provocar efectos adversos graves. Las dosis de morfina deben ajustarse cuidadosamente en pacientes con función renal disminuida o con insuficiencia renal. Para casos de enfermedades/condiciones concomitantes donde puede ser apropiado reducir la dosis, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años de edad) y los pacientes debilitados pueden ser más sensibles a la morfina. Por este motivo, el ajuste de la dosis debe ser más cuidadoso y/o puede ser necesario seleccionar intervalos de dosis más largos.

En caso necesario, se puede requerir cambiar a concentraciones más bajas.

#### *Población Pediátrica*

No se recomienda el uso en niños y adolescentes.

### Forma de administración

Morfina Sun es para administración por vía intravenosa.

Morfina Sun no debe diluirse antes de su uso.

La solución debe examinarse visualmente antes de su administración. Únicamente deben utilizarse soluciones sin partículas visibles.

Debe utilizarse una jeringa precargada para un solo paciente.

Cuando se use Morfina Sun, se recomienda la utilización de equipos tales como bombas de jeringa o bombas de perfusión volumétricas para controlar las velocidades de perfusión.

Los usuarios deben estar familiarizados con el manual de las bombas de perfusión, y con el uso correcto del sistema de identificación de la jeringa.

Cuando se utilice la jeringa precargada en una bomba de jeringa, se debe garantizar la adecuada compatibilidad. En especial, la bomba debe estar diseñada para evitar la sifonación, y debe disponer de una alarma de oclusión. Cuando programe la bomba para la perfusión, seleccione “BD Plastipak” como ajuste de la jeringa.

### **Objetivos de tratamiento y suspensión**

Antes de iniciar el tratamiento con Morfina Sun, 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 Sun, puede resultar aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

### **Duración del tratamiento**

Morfina Sun no debe utilizarse más tiempo del necesario

### **4.3. Contraindicaciones**

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- íleo
- depresión respiratoria
- enfermedad respiratoria obstructiva grave
- abdomen agudo
- enfermedad hepática aguda grave
- trauma craneal agudo y presión intracraneal elevada en ausencia de ventilación controlada
- epilepsia no controlada
- uso concomitante de agonistas-antagonistas morfónicos (por ej.: buprenorfina, nalbufina, pentazocina), antagonistas morfónicos parciales (por ej.: naltrexona, nalmefeno) oxibato sódico.

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

Los siguientes casos requieren un control cuidadoso y posiblemente una reducción de la dosis:

- adición a opioides
- conciencia reducida
- trastornos que implican un deterioro del centro respiratorio y de la función respiratoria o trastornos para los que se debe evitar dicho deterioro
- enfermedad del corazón pulmonar
- trastornos en los que la presión cerebral está elevada, si el paciente no está recibiendo ventilación artificial
- hipotensión en pacientes con hipovolemia
- hiperplasia de próstata que implique orina residual posmiccional (riesgo de rotura de la vejiga como resultado de la retención de orina)
- estrechamiento de las vías urinarias o cólico ureteral
- trastornos en los conductos biliares
- trastornos obstructivos e inflamatorios del intestino grueso
- feocromocitoma
- pancreatitis
- hipotiroidismo
- convulsión epiléptica o mayor susceptibilidad a las convulsiones
- estreñimiento.

La depresión respiratoria es el riesgo más significativo de sobredosis de los opioides.

#### *Abuso de drogas*

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

*Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados:*

El uso concomitante de sulfato de la morfina y medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir sulfato de morfina de manera concomitante con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para monitorizar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En tal sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta 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).

#### *Dependencia y síndrome de abstinencia*

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de una 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 de dosificación, y disminuyendo de manera gradual la administración de la morfina. Para consultar los síntomas individuales, ver sección 4.8.

Cuando se usa en paciente con dolor crónico, el riesgo de dependencia psicológica se reduce o diferencia significativamente.

La morfina debe usarse con precaución en el pre, intra y posoperatorio, debido al mayor riesgo de íleo o depresión respiratoria que en los pacientes no operados en el período posoperatorio. Debido al efecto analgésico de la morfina, se enmascaran las complicaciones intraabdominales graves, como la disfunción intestinal.

Debido a las propiedades mutagénicas de la morfina, este medicamento solo debe administrarse a hombres y mujeres en edad fértil si se garantiza la utilización de un método anticonceptivo eficaz (ver sección 6).

#### *Hiperalgnesia*

Puede aparecer hiperalgnesia que no responda a un aumento adicional de la dosis de morfina, sobre todo en dosis altas. En tal caso puede ser necesario reducir la dosis de morfina o realizar un cambio en el opioide.

#### *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, pérdida de apetito, 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 con una disminución de los niveles de hormonas sexuales y un aumento de la prolactina. Los síntomas incluyen disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

#### *Síndrome torácico agudo (STA) en pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF)*

Debido a una posible asociación entre el STA y el uso de morfina en pacientes con ECF tratados con morfina durante una crisis vaso-oclusiva, está justificada la estricta monitorización de los síntomas de STA.

#### *Rifampicina*

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 (ver sección 4.5).

### **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 Sun.

El uso repetido de Morfina Sun 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 Sun 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 Sun 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.

### *Excipientes*

Morfina Sun 1 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada

Este medicamento contiene 178 mg de sodio (7,75 mmol) por jeringa precargada, equivalente al 8.9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Morfina Sun 2 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada

Este medicamento contiene 179 mg de sodio (7,81 mmol) por jeringa precargada, equivalente al 9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### *Uso en deportistas:*

Se deberá tener en cuenta que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de Control del dopaje como positivo.

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

Se deben tener en cuenta las siguientes interacciones con la administración de este medicamento:

El uso concomitante de morfina y otros depresores del sistema nervioso central como los tranquilizantes, anestésicos, hipnóticos y sedantes, neurolépticos, barbituratos, antidepresivos, antihistamínicos, antieméticos, gabapentina o pregabalina y otros opioides o alcohol pueden aumentar los efectos adversos de la morfina. Esto aplica en especial a la posible aparición de depresión respiratoria, sedación, hipotensión e incluso coma.

##### *Medicamentos sedantes como benzodiacepinas o fármacos relacionados*

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes, como benzodiacepinas o fármacos relacionados, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la potenciación del efecto depresor sobre el SNC. La dosis y duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Los medicamentos con efectos anticolinérgicos (por ejemplo, medicamentos psicotrópicos, antihistamínicos, antieméticos, medicamentos para la enfermedad de Parkinson) pueden aumentar los efectos anticolinérgicos adversos de los opioides (por ejemplo, estreñimiento, sequedad de boca o trastornos de la micción).

La cimetidina y otros medicamentos que pueden afectar negativamente al metabolismo hepático pueden aumentar los niveles plasmáticos de morfina al inhibir la degradación de la morfina.

Se han observado interacciones potencialmente mortales con petidina con efectos sobre el sistema nervioso central y el funcionamiento respiratorio/ circulatorio en pacientes que fueron tratados con ciertos antidepresivos (inhibidores de la MAO) 14 días o menos antes de la administración de opioides.

La morfina puede aumentar los efectos de los relajantes musculares.

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

El uso combinado con antagonistas parciales mórficos (ej., naltrexona, nalmefeno) puede reducir el efecto analgésico.

El uso combinado con oxibato sódico aumenta el riesgo de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

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.

El uso concomitante de rifampicina y morfina puede provocar la pérdida del efecto analgésico de la morfina. Las concentraciones plasmáticas de morfina pueden verse reducidas por la rifampicina. El efecto analgésico de la morfina se debe controlar y se debe ajustar las dosis de morfina durante y después del tratamiento con rifampicina.

##### *Gabapentina*

Al seleccionar el tratamiento, debe prestarse atención al riesgo de síntomas sobre el SNC. Si se administran los dos productos de forma concomitante, considere una reducción de la dosis de gabapentina. Por lo tanto, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles signos de depresión del SNC, como somnolencia, y se debe realizar la reducción correspondiente en la dosis de gabapentina o morfina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos adecuados disponibles que permitan evaluar un potencial riesgo teratogénico en seres humanos. Ha habido informes sobre un posible asociación con un aumento de la incidencia de hernias inguinales. La morfina atraviesa la barrera placentaria. Los estudios en animales han demostrado que la morfina puede causar daño fetal si se administra a lo largo del embarazo (ver sección 5.3). Por esta razón, la morfina solo debe usarse durante el embarazo en los casos en que el beneficio materno supere claramente el riesgo para el niño.

Debido a las propiedades mutagénicas de la morfina, no debe administrarse a hombres y a mujeres con capacidad de gestación, a menos que se garanticen medidas anticonceptivas efectivas.

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.

##### Parto

La morfina puede prolongar o acortar la duración del parto. Se debe vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan recibido analgésicos opioides durante el parto para detectar posibles signos de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia, y en caso necesario, ser tratados con un antagonista opioide.

##### Lactancia

La morfina se excreta en la leche materna, en donde alcanza concentraciones superiores que en el plasma materno. Dado que pueden alcanzarse concentraciones clínicamente relevantes en los lactantes, no se recomienda la lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios 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 morfina puede afectar el estado de alerta y la capacidad de respuesta hasta tal punto que la capacidad para participar activamente en el tráfico rodado u operar maquinaria se vea afectada o ya no exista.

Esto debe tenerse en cuenta especialmente al inicio del tratamiento, cuando se aumenta la dosis o se cambia el medicamento o cuando se asocia con el uso concomitante con alcohol u otros medicamentos sedantes. La evaluación de la situación individual debe ser realizada por el médico tratante. Con una terapia estable, no se requiere una prohibición general de conducir.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas listadas a continuación se clasifican según la frecuencia y según el sistema de clasificación de órganos del MedDRA. Los grupos de frecuencias se definen como: 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 endocrinos*

Muy raras: síndrome de inadecuada secreción de la hormona antidiurética (ADH por sus siglas en inglés) (SIADH; síntoma principal: hiponatremia)

### *Trastornos psiquiátricos*

La morfina tiene una gran cantidad de efectos adversos psiquiátricos que pueden ocurrir en diversas formas y grados de gravedad y pueden diferir de un individuo a otro (según la personalidad y la duración del tratamiento).

- Muy frecuentes: cambios de humor, principalmente euforia, pero también disforia  
Frecuentes: cambios en el nivel de actividad (principalmente supresión, pero también elevación, o un estado de excitación), insomnio y cambios en el rendimiento cognitivo y sensorial (por ej: trastornos del pensamiento, trastornos de la percepción/ alucinaciones, confusión)  
Muy raras: adicción (ver también sección 4.4), disminución de la libido o potencia debilitada

### *Trastornos del sistema nervioso*

La morfina produce una sedación y una depresión respiratoria dosis-dependiente, que varía desde fatiga leve hasta somnolencia.

- Frecuentes: cefaleas, mareos  
Muy raras: temblor, espasmos musculares involuntarios, convulsiones epilépticas (especialmente después de la administración epidural o intratecal)

En particular, en respuesta a dosis altas, puede producirse hiperalgesia o alodinia (ver también sección 4.4), que no responden a un aumento adicional de la dosis de morfina (posiblemente se requiera una reducción de la dosis o una rotación de opioides).

Los siguientes efectos adversos pueden producirse en respuesta a la administración de morfina de forma epidural o intratecal:

- Poco frecuentes: reactivación de infecciones por herpes labial  
Muy raras: síntomas neurológicos graves como paresis, que puede atribuirse a la formación de granulomas en el área de retracción de la punta del catéter (ver también sección 4.4), paro respiratorio retardado (hasta 24 horas).

### *Trastornos oculares*

- Muy raras: visión borrosa, diplopia y nistagmo. La miosis es un efecto acompañante típico.

### *Trastornos cardíacos*

- Poco frecuentes: Pueden producirse aumentos o descensos clínicamente significativos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, eritema de la cara, palpitaciones, astenia general (que a veces conduce a síncope) e insuficiencia cardíaca.

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

- Raras: broncoespasmos  
Muy raras: dispnea  
Frecuencia no conocida: Síndrome de apnea central del sueño  
Se han notificado casos de edema pulmonar no cardiogénico en pacientes de cuidados intensivos.

### *Trastornos gastrointestinales*

- Pueden producirse náuseas y sequedad de boca, según la dosis.  
El estreñimiento es el efecto acompañante típico en caso de tratamiento permanente.  
Frecuentes: vómitos (especialmente al inicio del tratamiento), pérdida de apetito, dispepsia y cambios en el gusto.  
Raras: aumento de las enzimas pancreáticas o pancreatitis  
Muy raras: obstrucción intestinal, dolor abdominal  
Frecuencia no conocida: pancreatitis

### *Trastornos hepatobiliares*

- Raras: espasmo del tracto biliar  
Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas  
Frecuencia no conocida: espasmo del esfínter de Oddi



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

Frecuentes: sudoración, reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito

Muy raras: otros tipos de erupciones cutáneas como exantema y edema periférico (reversible tras la interrupción del tratamiento)

Frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

Puede provocar reacciones anafilácticas o anafilactoides.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Muy raras: calambres musculares, rigidez muscular

#### *Trastornos renales y urinarios*

Frecuentes: dificultades en la micción

Raras: cólicos renales

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

Puede producir desarrollo de tolerancia.

Raras: Síndrome de abstinencia\*

Muy raras: astenia, malestar, escalofríos, amenorrea. Cambios en la dentición; sin embargo, no se ha determinado una relación causal con el tratamiento con morfina.

#### *\*Farmacodependencia y síndrome de abstinencia*

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de una dependencia o tolerancia física y/o psicológica. Puede aparecer un síndrome de abstinencia cuando se interrumpe de manera brusca la administración de opioides o cuando se administran antagonistas de los opioides; a veces, también puede experimentarse entre dosis. Para tratarlo, ver sección 4.4.

### **Drogodependencia**

El uso repetido de Morfina Sun 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).

Los síntomas fisiológicos de abstinencia incluyen dolores corporales, temblores, síndrome de las piernas inquietas, diarrea, cólico abdominal, náuseas, síntomas seudogripales, taquicardia y midriasis.

Los síntomas psicológicos incluyen estado de ánimo disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la drogodependencia, a menudo está involucrado el "ansia por las drogas".

#### 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: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas de intoxicación

Dado que la sensibilidad a la morfina varía mucho de un individuo a otro, los síntomas de intoxicación en adultos pueden ocurrir después de una dosis única equivalente a aproximadamente 30 mg administrada por vía subcutánea o intravenosa. En pacientes con carcinoma, estos valores a menudo se superan, sin que ocasionen reacciones adversas graves.

La intoxicación por opiáceos se manifiesta a través de la Tríada: miosis, depresión respiratoria y coma: Las pupilas son inicialmente del tamaño de la cabeza de un alfiler. En la hipoxia severa, sin embargo, se dilatan. La respiración se reduce considerablemente (excepto de 2 a 4 respiraciones por minuto). El paciente se vuelve cianótico.

La sobredosis de morfina provoca somnolencia y estupor hasta el coma.

La presión arterial inicialmente permanece normal, pero desciende rápidamente cuando progresa la intoxicación. La caída persistente de la presión arterial puede provocar un estado de shock. Se puede producir taquicardia, bradicardia, rabdomiólisis y neumonía por aspiración. La temperatura corporal desciende. La musculatura esquelética está relajada, ocasionalmente pueden ocurrir calambres generalizados, especialmente en niños. La muerte suele producirse por insuficiencia respiratoria o complicaciones como el edema pulmonar.

### Tratamiento de la intoxicación

En pacientes inconscientes con paro respiratorio, está indicada la ventilación, la intubación y la administración intravenosa de un antagonista opiáceo (por ej: 0,4 mg de naloxona IV). Si persiste la insuficiencia respiratoria, la dosis única del antagonista debe repetirse de 1 a 3 veces a intervalos de 3 minutos hasta que la frecuencia respiratoria se normalice y el paciente reaccione a los estímulos de dolor. Se requiere una monitorización estricta (durante al menos 24 horas), ya que el efecto del antagonista opiáceo es más corto que el de la morfina, por lo que debe esperarse una recurrencia de la insuficiencia respiratoria.

También pueden ser necesarias medidas para proteger contra la pérdida de calor y la terapia de volumen.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, opioides, alcaloides naturales del opio  
Código ATC: N02AA01

La morfina es un alcaloide fenantrénico del opio papaver (*Papaver somniferum*) con propiedades agonísticas opiáceas. Muestra una clara afinidad por los receptores  $\mu$ .

#### Efectos centrales

La morfina tiene un efecto analgésico, antitusivo, sedante, calmante, supresor de la respiración, miótico, antidiurético, emético y antiemético de efecto tardío. Tiene también un leve efecto hipotensor y contribuye a una frecuencia cardíaca algo más baja.

#### Efectos periféricos

Estreñimiento, contracción de los esfínteres en el tracto biliar, aumento del tono muscular del músculo de la vejiga y del esfínter vesical, retraso en el vaciado del contenido del estómago como resultado de la contracción del píloro, eritema cutáneo, urticaria y prurito como resultado de la liberación de histaminas, y broncoespasmos en pacientes con asma, un efecto sobre el eje hipotalámico-pituitario que a su vez tiene un efecto sobre el efecto hormonal de los corticosteroides, hormonas sexuales, prolactina y la hormona antidiurética. Los síntomas clínicos pueden ocurrir como resultado de estos cambios hormonales.

Para la administración epidural o intratecal, el efecto analgésico ya se alcanza a concentraciones plasmáticas por debajo de 10 ng/ml.

En estudios in vitro y en animales, se observan diferentes efectos de los opioides naturales, como la morfina, sobre los componentes del sistema inmunológico. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración oral, los efectos se producen a los 30 - 90 minutos. La duración del efecto es de aproximadamente 4 a 6 horas y puede verse considerablemente prolongado en caso de liberación retardada del principio activo.

Tras la administración intramuscular o subcutánea, los efectos se producen a los 15-30 minutos y después de la administración intravenosa, en unos pocos minutos. La duración de los efectos es aproximadamente

de 4 a 6 horas, independientemente de la vía de administración. Después de la administración epidural e intratecal, los efectos analgésicos localizados son detectables en unos pocos minutos. La duración del efecto es de aproximadamente 12 horas después de la administración epidural, e incluso más prolongada después de la administración intratecal.

#### Absorción

La morfina se absorbe con relativa rapidez después de la administración oral, principalmente en la parte superior del intestino delgado y ligeramente en el estómago. La baja biodisponibilidad absoluta (20%-40%) se debe a un pronunciado efecto de primer paso.

La unión a las proteínas plasmáticas es del 20-35%, preferiblemente a la fracción de la albúmina.

#### Distribución

Después de una dosis intravenosa única de 4-10 mg, el volumen de distribución varía de 1,0 a 4,7 l/kg. Se encuentran concentraciones tisulares elevadas en el hígado, riñones, tracto gastrointestinal y los músculos. La morfina atraviesa la barrera hematoencefálica.

#### Biotransformación

La morfina se metaboliza principalmente en el hígado, pero también en el epitelio intestinal. El paso esencial es la glucuronidación del grupo hidroxilo fenólico mediante la UDP-glucuroniltransferasa hepática y N-desmetilación.

Los dos metabolitos principales son morfina-3-glucurónido y, en menor grado morfina-6-glucurónido. Además, se pueden formar los conjugados de sulfato y metabolitos oxidativos tales como la normorfina, la N-óxido de morfina y la morfina 2-hidroxilada. La semivida de los glucurónidos es significativamente más larga que la de la morfina libre. La morfina-6-glucurónido es biológicamente activa. El efecto más prolongado en pacientes con insuficiencia renal se atribuye a este metabolito.

#### Eliminación

Después de la administración oral o parenteral, aproximadamente el 80% de la morfina administrada se excreta en la orina (10% como morfina libre, 4% como normorfina y 65% como glucurónidos, con la proporción de morfina-3-glucurónido:morfina-6-glucurónido = 10:1). La vida media de eliminación de la morfina está sujeta a grandes variaciones interindividuales, que oscilan entre 1,7 horas a 4,5 horas después de la administración parenteral. También se han encontrado valores de aproximadamente 9 horas. Hasta un 10% de los glucurónidos de morfina pueden excretarse a través de la bilis en las heces.

### **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 observaron efectos en estudios no clínicos de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

#### Potencial mutagénico y tumorigénico

Hay claros resultados positivos sobre mutagenicidad, que sugieren que la morfina tiene un efecto clastogénico y que ejerce este efecto también en células germinales. No se puede descartar que estos resultados sean asimismo de relevancia para los seres humanos. Morfina debe usarse únicamente con medidas anticonceptivas eficaces.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial tumorigénico de la morfina.

#### Toxicidad reproductiva

Estudios realizados en animales indican una potencial disfunción en las crías a lo largo de la gestación (malformaciones en el SNC, retraso del crecimiento, atrofia testicular, cambios en sistemas de neurotransmisores y patrones conductuales, dependencia). En ratas macho, se ha notificado una disminución de la fertilidad y la aparición de daño cromosómico en los gametos.

Además la morfina tuvo efectos en el comportamiento sexual de machos y la fertilidad de las hembras en varias especies de animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Edetato disódico  
Cloruro de sodio  
Ácido clorhídrico 0,1% (para ajustar el pH)  
Hidróxido de sodio 0,1% (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

El sulfato de morfina es físicamente incompatible con aciclovir sódico, aminofilina, amobarbital sódico, clorhidrato de cefepima, clorotiazida sódica, mesilato de dolasetrón, floxacilina sódica, furosemida, nitrato de galio, heparina sódica, clorhidrato de meperidina, mepericlina sódica, fenilhidrocloruro sódico de meticilina sódica, pentobarbital sódico, fenitoína sódica, sargramostim, soda, tiopental sódico.

Se han demostrado incompatibilidades físico-químicas (formación de precipitación) entre soluciones con sulfato de morfina y 5-fluorouracilo.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Periodo de validez después de la primera apertura de la bolsa: Este medicamento debe utilizarse inmediatamente.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

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

Jeringa precargada de 50 ml, de copolímero de olefina cíclica (COP), equipada con un tapón de rosca elastomérico de clorobutilo con un émbolo de bromobutilo que contiene 50 ml de solución para perfusión.

Se incluye un émbolo de PP y un eliminador de oxígeno en la bolsa de aluminio junto con una jeringa precargada.

Morfina Sun se envasa en cajas que contienen cada una 1 o 5 bolsas de aluminio selladas, cada una de las cuales contiene una jeringa precargada, un émbolo y un eliminador de oxígeno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Morfina Sun es compatible tanto con equipos de extensión de PVC y de No-PVC.

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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Países Bajos

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

Morfina Sun 1 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada: N° Registro: 86587  
Morfina Sun 2 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada: N° Registro: 86588

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

Febrero 2022

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

01/ 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).