FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Dolor crónico intenso:
Adultos:
La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Un paciente que presente un dolor intenso que no pueda controlarse mediante la utilización de derivados del opio más débiles, normalmente deberá empezar con comprimidos de 30 mg cada 12 horas, aumentando a 60 mg cada 12 horas si fuera necesario. Si se precisan dosis superiores, los incrementos deberán ser del 30-50%. En pacientes debilitados o de poco peso, es aconsejable una reducción de la dosis inicial.
Si aumenta la intensidad del dolor o la tolerancia a la morfina, puede requerirse incrementar la dosis gradualmente, usando las presentaciones existentes hasta alcanzar el alivio deseado. Los incrementos de dosis deben realizarse lentamente siguiendo el criterio médico, hasta alcanzar la menor dosis eficaz.
La dosis correcta para cualquier paciente es aquella que controla el dolor durante 12 horas.
Un paciente que es tratado con otras preparaciones de morfina oral o diamorfina y cambia a un tratamiento de morfina retard, deberá recibir la misma dosis total diaria de comprimidos de este medicamento, pero dividida en intervalos de 12 horas.
En los pacientes con un tratamiento de este medicamento en sustitución de una terapia inyectable con morfina, se debe administrar una dosis suficientemente incrementada, para compensar cualquier posible reducción del efecto analgésico con la administración oral. Normalmente, este incremento necesario es del 100% de la dosis de morfina parenteral. En estos pacientes se recomienda ajustar individualmente la dosis.

Población pediátrica:
En casos de dolor oncológico intenso y crónico, se recomienda una dosis inicial de entre 0,2 y 0,8 mg/kg cada 12 horas. Las dosis deberán graduarse de la forma habitual, igual que para adultos.
Los comprimidos de 200 mg no están indicados para uso pediátrico.

Pacientes de edad avanzada (> de 65 años):
Como ocurre con todos los narcóticos, en los pacientes de edad avanzada puede ser aconsejable una reducción de la dosis.

Dolor post-quirúrgico:

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

Comprimidos de 20 mg cada 12 horas en pacientes de menos de 70 kg de peso.
Comprimidos de 30 mg cada 12 horas en pacientes de más de 70 kg de peso.

Población pediátrica:
No se recomienda en niños el uso de este medicamento para el tratamiento del dolor post-operatorio.

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

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

Forma de administración
Vía oral.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, 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 manejo 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 este medicamento, 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

Los medicamentos a base de morfina están contraindicados en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Depresión respiratoria grave con hipoxia y/o hipercapnia
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- Asma bronquial agudo y/o grave
- Ileo paralítico
- Cianosis
- Vaciado gástrico tardío
- Síntomas de íleo paralítico (ver sección 4.4)
- Abdomen agudo
- Enfermedad hepática aguda.

No está indicado su uso en pacientes con traumatismo craneal o cuando la presión intracraneal esté aumentada.
Contraindicado en la administración concomitante de IMAOs o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de su uso.
No indicado en niños menores de un año; ni en uso preoperatorio o dentro de las 24 horas posteriores a una intervención quirúrgica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No debe utilizarse cuando exista la posibilidad de presentarse íleo paralítico. En el caso de que se presente o se sospeche un íleo paralítico, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.
Como con todos los narcóticos, es aconsejable reducir la dosis en casos de personas mayores, de hipotiroidismo, de enfermedad renal y hepática crónica, y de pacientes con insuficiencia adrenocortical o de shock.

Administrar en dosis reducidas y con la mayor precaución en pacientes que también están siendo tratados con otros narcóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO (ver también sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La morfina tiene que administrarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria gravemente alterada
- Depresión respiratoria (ver más abajo)
- Cor pulmonale grave
- Apnea del sueño
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo y sección 4.5)
- Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs ver más abajo y sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia (ver Trastorno por uso de opioide más abajo)
- Dependencia psicológica (adicción), perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y/o alcohol (ver Trastorno por uso de opioide más abajo)
- Lesión craneal, lesiones intracraneales o incremento de la presión intracraneal, nivel reducido de conciencia de origen no conocido
- Hipotensión con hipovolemia
- Trastornos del tracto biliar
- Pancreatitis
- Función renal gravemente alterada
- Función hepática gravemente alterada
- Estreñimiento

Depresión respiratoria

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

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. Los opioides también pueden provocar un empeoramiento de la apnea del sueño preexistente (ver sección 4.8). 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.

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

El uso concomitante de morfina y medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no existan otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de prescribir morfina de manera concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

IMAOs
La morfina debe administrarse con precaución en pacientes que están tomando IMAOs o que han tomado IMAOs en las dos semanas previas.

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 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 este medicamento 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.

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física o psicológica. El riesgo aumenta con la duración del uso del fármaco y con las dosis más altas. Los síntomas se pueden reducir al mínimo ajustando la dosis o la forma farmacéutica y disminuyendo de forma gradual la dosis de morfina. Para consultar los síntomas individuales, ver sección 4.8.

Dependencia psicológica (adicción), perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y/o alcohol.
Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides, incluida la morfina. La morfina tiene un perfil de abuso similar a otros agonistas opioides mayores. La morfina puede ser objeto de abuso por personas con trastornos adictivos latentes o manifiestos. Este medicamento debe ser utilizado con un cuidado especial en pacientes con historial de abuso de sustancias (incluido el abuso de alcohol) o trastornos de la salud mental.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

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

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.

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.

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

Debe usarse con precaución solo en pacientes de grupos de alto riesgo, como pacientes con epilepsia y enfermedad hepática.

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

Síndrome torácico agudo (STA) en pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés).
Debido a una posible asociación entre el STA y el uso de morfina en pacientes con SCD tratados con morfina durante una crisis vasooclusiva, está justificada una vigilancia estrecha de los síntomas de STA.

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

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

Advertencias sobre excipientes
Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de opioides y sedantes como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a un efecto depresor aditivo del SNC. Es necesario limitar la dosis y duración del uso concomitante (ver sección 4.4). Los medicamentos que producen depresión del SNC incluyen, aunque no se limitan, a: otros opioides, ansiolíticos, sedantes e hipnóticos (como las benzodiacepinas), antiepilépticos (incluidos gabapentinoides, por ejemplo, pregabalina, gabapentina), anestésicos generales (incluidos barbitúricos), antipsicóticos (incluidas fenotiazinas), antidepresivos, antieméticos de acción central y alcohol.

La administración conjunta con IMAOs, o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización de su tratamiento, no es adecuada. Medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, por ejemplo antihistamínicos, anti-parkinsonianos y antieméticos, pueden interaccionar con el sulfato de morfina y potenciar los efectos adversos anticolinérgicos.

La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.

Las concentraciones en plasma del sulfato de morfina pueden verse reducidas por la rifampicina.

La rifampicina induce la CYP3A4 en el hígado, aumentando el metabolismo de la morfina, la codeína y la metadona. Así, el efecto de estos opioides es reducido o neutralizado.

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.

Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos del uso concomitante de ritonavir con sulfato de morfina, ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la glucuronización del sulfato de morfina y existe la posibilidad de una disminución de las concentraciones plasmáticas del sulfato de morfina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo
Los comprimidos de este medicamento deben evitarse, en la medida de lo posible, durante el embarazo y en el periodo de lactancia.
El uso prolongado de sulfato de morfina durante el embarazo puede ocasionar síndrome de abstinencia neonatal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan recibido analgésicos opioides durante el embarazo para detectar posibles signos de síndrome de abstinencia del neonato. El tratamiento puede consistir en la administración de un opioide y en medidas de apoyo.
Durante el parto, no se recomienda su uso, ya que actúa sobre las contracciones uterinas, retrasándolo.
Los recién nacidos, cuyas madres reciben opioides durante el parto, presentan signos de depresión respiratoria. En estos casos la naloxona, antagonista específico, puede corregir el efecto de la morfina en el neonato.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Sistema MEDRA de clasificación	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raros**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos		confusión, insomnio	agitación, euforia, alucinaciones, alteraciones del humor		alteraciones del pensamiento, dependencia (ver sección 4.4), disforia
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, contracciones musculares involuntarias, somnolencia, mareos	convulsiones, hipertonía, parestesia, síncope		alodinia (ver sección 4.4.), hiperalgesia (ver sección 4.4)
Trastornos oculares			alteración visual,		miosis
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo		
Trastornos vasculares			hipotensión, enrojecimiento facial		
Trastornos respiratorios,			edema pulmonar, depresión respiratoria,		disminución del reflejo de la tos,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

torácicos y mediastinicos			broncoespasmo		síndrome de apnea central del sueño
Trastornos gastrointestinales	nauseas, estreñimiento	dolor abdominal, anorexia, boca seca, vómitos	íleo paralítico, alteración del gusto, dispepsia		pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			aumento de enzimas hepáticas		dolor cólico biliar, espasmo del esfínter de Oddi
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, rash	urticaria		pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos renales y urinarios			retención urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, fatiga, malestar, prurito	edema periférico		tolerancia, síndrome de abstinencia, síndrome de abstinencia neonatal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Drogodependencia
El uso repetido de morfina 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).

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de dependencia o tolerancia física o psicológica. Se puede producir un síndrome de abstinencia al interrumpir de manera brusca la administración de opioides o al administrar antagonistas de los opioides, y en ocasiones aparecen entre dos dosis. Para tratarlo, ver sección 4.4. Los síntomas fisiológicos de abstinencia son: dolor generalizado, temblores, síndrome de piernas inquietas, diarrea, cólico abdominal, náuseas, síntomas pseudogripales, taquicardia y midriasis. Los síntomas psicológicos son estado de ánimo disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la dependencia de drogas, suele existir un deseo compulsivo de droga.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Tratamiento de sobredosificación por morfina: administración intravenosa de 0,8 mg de naloxona. Repetir a intervalos de 2 a 3 minutos según necesidad, o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución fisiológica salina o dextrosa al 5% (0,004 mg/ml). La velocidad de perfusión se determina de acuerdo con la respuesta del paciente a la dosis previa administrada en bolo.
Vaciar el estómago: para el lavado se puede usar una solución acuosa de permanganato potásico al 0,02%. Si fuese necesario, respiración asistida. Vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico.
En los casos de comprimidos de MST CONTINUS, ha de tenerse en cuenta los posibles restos de comprimidos en el intestino que pueden liberar sulfato de morfina durante un período de horas.

Nota: La naloxona es un antagonista específico para usarlo en casos de sobredosis narcótica. Antídotos más primitivos, tales como nalorfina, son también antagonistas parciales y pueden producir depresión respiratoria por sí mismos, por tanto no está recomendado su uso.
La naloxona no debe administrarse si no hay síntomas de depresión respiratoria o circulatoria. La naloxona se administrará con cuidado para evitar la posible aparición de los síntomas de abstinencia. El suprimir bruscamente la acción de la morfina, puede precipitar un síndrome de abstinencia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos opioides, alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02A A01.
La morfina es un agonista opioide con acción no antagónica.

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

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

La morfina reduce el reflejo de la tos por acción directa en el centro de la tos en la médula. Los efectos antitusivos pueden presentarse a dosis más bajas que las normalmente requeridas en analgesia.
La morfina causa miosis, incluso en total oscuridad. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis narcótica pero no patognomónico (ej., lesiones protuberantes de origen hemorrágico o isquémico pueden producir manifestaciones parecidas). Cuando se establece una sobredosis por morfina se puede observar una midriasis pronunciada en lugar de miosis junto con hipoxia.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La morfina oral se absorbe bien en el tracto digestivo, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas generalmente entre 1 y 6 horas después de su administración. La disponibilidad es completa cuando se compara con una dosis equivalente de solución oral de liberación inmediata.
La morfina sufre un significativo metabolismo de primer paso hepático, dando como resultado una menor biodisponibilidad cuando se compara con una dosis equivalente de administración por vía intravenosa o intramuscular.

Biotransformación
La morfina también se metaboliza en los riñones y en la mucosa intestinal.
La principal transformación metabólica de la morfina es la glucuronidación a morfina-3-glucurónido y en menor medida a morfina-6-glucurónido.

Eliminación
Ambos metabolitos experimentan excreción renal. Estos metabolitos se excretan en bilis y pueden estar sometidos a hidrólisis y posterior reabsorción como morfina libre.
La semivida plasmática de la morfina es aproximadamente de 2,5 a 3,0 horas.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Toxicidad en la reproducción
En la bibliografía, un estudio en ratas hembra tratadas con hasta 15 mg/kg/día i.p. de morfina antes de aparearse, con hasta 30 mg/kg/día i.p. durante la gestación y con hasta 40 mg/kg/día i.p. post-parto demostró una reducción de la fertilidad de las madres y un aumento de nacidos muertos, y en las crías reducción del crecimiento, síntomas de abstinencia de morfina y supresión de la producción de esperma.
Se ha notificado una disminución de la fertilidad en ratas macho a las que se le administraron dosis repetidas de morfina por vía subcutánea.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:
Lactosa anhidra (en comprimidos de 5, 10, 15, 30 y 60 mg),
Hidroxietilcelulosa,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Alcohol cetoestearílico,
Estearato de magnesio,
Talco.

Película de recubrimiento:

MST CONTINUS 5 mg: Opadry Y-1-7000 blanco (contiene: hipromelosa, macrogol 400 y dióxido de titanio (E-171)).
MST CONTINUS 10 mg: Opadry 85F270017 (que contiene: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), talco).
MST CONTINUS 15 mg: Opadry 02B21169 verde (contiene:hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E-171), quinolina (E-104), azul brillante (E-133), índigo carmín (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172)).
MST CONTINUS 30 mg: Opadry OY-6708 violeta (contiene:hipromelosa, macrogrol 400, dióxido de titanio (E-171), índigo carmín (E-132), eritrosina (E-127) y amarillo anaranjado Sunset (E-110)).
MST CONTINUS 60 mg: Opadry OY-3508 naranja (contiene:hipromelosa, macrogrol 400, dióxido de titanio (E-171), quinolina (E-104), eritrosina (E-127) y amarillo anaranjado Sunset (E-110)).
MST CONTINUS 100 mg: Opadry OY-8215 gris (contiene:hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E-171), índigo carmín (E-132) y óxido de hierro (E-172)).
MST CONTINUS 200 mg: Opadry 06B21168 verde (contiene:hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), macrogol 400, azul brillante (E-133) y quinolina (E-104)), macrogol 400.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan en blíster de PVC (cloruro de polivinilo) recubierto de PVDC (policloruro de vinilideno) y lámina de aluminio.

Tamaño del envase:
Caja con 60 comprimidos para las dosis de 5, 10, 15, 30, 60 y 100 mg.
Caja con 30 comprimidos para las dosis de 200 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MST CONTINUS 5 mg	nº registro: 61080
MST CONTINUS 10 mg	nº registro: 57898
MST CONTINUS 15 mg	nº registro: 61081
MST CONTINUS 30 mg	nº registro: 57897
MST CONTINUS 60 mg	nº registro: 57899
MST CONTINUS 100 mg	nº registro: 57900
MST CONTINUS 200 mg	nº registro: 61909

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios