

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Morfina Ethypharm 10 mg/ml solución inyectable EFG .

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 10 mg de sulfato de morfina, equivalentes a 7,52 mg de morfina

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene 3,11 mg de sodio (como cloruro de sodio y metabisulfito de sodio (E223)).

Cada ml contiene 1 mg de metabisulfito de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente, incolora o casi incolora, libre de partículas.

La solución tiene un pH de 3,0-4,5

La osmolalidad del producto es de 270-312 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento se utiliza para el alivio sintomático del dolor intenso en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Adultos

La dosis habitual para adultos por vía subcutánea o intramuscular es de 10 mg cada 4 horas según necesidades, pero puede variar de 5 mg a 20 mg.

La dosis habitual para adultos por vía intravenosa es de 2,5 mg a 15 mg, no más de 4 por hora, en caso necesario, pero la dosis y el intervalo de dosificación deben ajustarse en función de la respuesta del paciente; se deben realizar ajustes hasta alcanzar la analgesia.

Población especial

Pacientes de edad avanzada o debilitados

Debido al efecto depresor sobre la respiración, se requiere precaución al administrar morfina a los pacientes de edad avanzada o debilitados. Es aconsejable reducir la dosis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso en niños.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe considerar un intervalo de dosificación más largo. Es necesario actuar con precaución cuando se administra morfina a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia moderada a grave, puede ser necesaria una dosis de mantenimiento reducida.

Para casos de enfermedades/condiciones concomitantes donde puede ser apropiado reducir la dosis, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Interrupción del tratamiento

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

Forma de administración

Mediante inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa.

La vía subcutánea no es adecuada para pacientes edematosos.

No debe utilizarse la vía epidural o intratecal, ya que el producto contiene un conservante.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria aguda
- Alcoholismo agudo
- Cólico biliar (ver también trastornos del tracto biliar en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)
- Lesiones en la cabeza, pacientes comatosos o presión intracraneal elevada. La sedación y los cambios pupilares producidos pueden interferir con la monitorización precisa del paciente.
- Riesgo incrementado de depresión respiratoria, que puede elevar la presión del líquido cefalorraquídeo.
- Secreciones bronquiales excesivas.
- Enfermedad hepática aguda
- Riesgo de íleo paralítico
- Feocromocitoma (debido al riesgo de respuesta presora a la liberación de histamina).
- Situaciones de diarrea aguda asociadas con colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos o diarrea provocada por intoxicaciones (hasta que el material tóxico haya sido eliminado)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La morfina debe ser administrada en dosis reducidas o con precaución a los pacientes con asma o capacidad respiratoria disminuida (*cor pulmonale*, cifoescoliosis, enfisema, obesidad severa, etc.) y en los siguientes casos:

- En pacientes con hipertrofia de próstata o miastenia *gravis*.
- La administración de morfina a niños con insuficiencia hepática puede provocar coma
- La vía subcutánea no es adecuada cuando existe una perfusión tisular deficiente o ante la presencia de edema
- Se debe considerar la posibilidad de prescribir laxantes profilácticos al iniciar un tratamiento con opioides mayores en niños
- Los laxantes profilácticos siempre deben prescribirse al iniciar la administración de opioides mayores en niños.
- Debe haber soporte respiratorio disponible para neonatos y niños menores de 1 año sin ventilación, ya que dichos pacientes muestran una mayor susceptibilidad a la depresión respiratoria.

La morfina debe ser administrada con precaución a bebés y niños pequeños, que pueden ser más sensibles a los opioides debido a su bajo peso corporal.

Evite el uso durante un ataque agudo de asma (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Por regla general, los analgésicos opioides deben administrarse con precaución o en dosis reducidas a los

pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, estenosis uretral, hipotensión, *shock*, trastornos intestinales inflamatorios u obstructivos, o trastornos convulsivos.

Los efectos de la morfina pueden potenciarse después de una encefalitis.

Para el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, ver sección 4.5.

En pacientes con trastornos biliares, los opioides como la morfina deben evitarse o deben administrarse junto con un espasmolítico.

La morfina puede provocar un aumento de la presión intrabiliar como resultado de su efecto en el esfínter de Oddi. Por lo tanto, la morfina puede exacerbar el dolor en pacientes con trastornos del tracto biliar (el uso en casos de cólico biliar está contraindicado, ver sección 4.3). En pacientes a los que se administró morfina después de una colecistectomía, se provocaron dolores biliares.

Al administrar morfina a pacientes con la función hepática alterada, es necesario proceder con precaución debido a su metabolismo hepático (ver sección 4.2 Posología).

En pacientes con insuficiencia renal a los que se administró morfina, se ha producido depresión respiratoria grave y prolongada (ver sección 4.2 Posología).

El abuso habitual de opioides puede generar rápidamente una dependencia, pero este es un problema menor con el uso terapéutico. La interrupción brusca de la administración de opioides puede provocar un síndrome de abstinencia en las personas que presentan una dependencia física respecto a ellos. La gravedad del síndrome dependerá del individuo, del fármaco utilizado, de la magnitud y frecuencia de la dosis y de la duración en el uso del fármaco. Se debe tener gran precaución en los pacientes con antecedentes conocidos de abuso de drogas o una tendencia en ese sentido. Se debe reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada y debilitados.

En un marco de cuidados paliativos, dirigidos a controlar el dolor en enfermedades terminales, estas condiciones no necesariamente deben ser un elemento disuasorio para el uso.

Puede aparecer hiperalgesia 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.

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.

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.

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 morfina. Para consultar los síntomas individuales, ver sección 4.8.

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

El uso concomitante de sulfato de 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).

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.

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.

Este medicamento contiene sodio

Este medicamento contiene 3,11 mg de sodio por ml, por lo que puede no ser apto para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Este medicamento contiene metabisulfito de sodio. Raramente esto puede provocar graves reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmos.

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

Alcohol: Potenciación de efectos sedantes e hipertensivos.

Antiarrítmicos: Se puede retrasar la absorción de mexiletina.

Antibacterianos: Se ha observado que el analgésico opioide papaveretum reduce la concentración de ciprofloxacino en plasma. El fabricante de ciprofloxacino recomienda evitar la premedicación con analgésicos opioides.

Antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos : Se han notificado casos de excitación o depresión grave del SNC (hipertensión o hipotensión) con el uso concurrente de petidina e inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos selegilina, moclobemida y linezolid. Dado que es posible que se produzca una interacción similar con otros analgésicos opioides, se debe usar morfina con precaución y se debe considerar una reducción de la dosis en los pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa.

Los efectos sedantes de la morfina (analgésicos opioides) se potencian cuando se usa junto con depresores del sistema nervioso central, como hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos sedantes.

Antipsicóticos: Posible potenciación del efecto sedante e hipotensor.

Agentes antidiarreicos y antiperistálticos (como loperamida y caolín):

El uso concurrente puede aumentar el riesgo de estreñimiento grave.

Antimuscarínicos: Los agentes antimuscarínicos como la atropina antagonizan la depresión respiratoria inducida por la morfina y pueden revertir parcialmente el espasmo biliar, pero tienen efectos aditivos sobre el tracto gastrointestinal y urinario. Por lo tanto, puede producirse un proceso severo de estreñimiento y retención urinaria durante un tratamiento intensivo con antimuscarínicos y analgésicos.

Metoclopramida y domperidona:

Puede haber un antagonismo de los efectos gastrointestinales de la metoclopramida y la domperidona.

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).

El **nimodipino** puede aumentar el efecto analgésico de la morfina. Durante la administración concomitante se debe considerar una reducción de la dosis de morfina.

El uso combinado de agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) reduce el efecto analgésico por la inhibición competitiva de los receptores, lo que aumenta el riesgo de síntomas de abstinencia.

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

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a sus propiedades genotóxicas (ver sección 5.3), la morfina no debe ser administrada a hombres ni a mujeres en edad fértil / con capacidad de procrear, a menos que se emplee un método anticonceptivo eficaz.

Embarazo:

No hay datos adecuados disponibles que permitan evaluar un potencial riesgo teratogénico en seres humanos. Los estudios en animales han demostrado que la morfina puede causar daño fetal si se administra a lo largo del embarazo. Durante el embarazo, el sulfato de morfina debe usarse únicamente en aquellos casos donde el beneficio para la madre supera claramente el riesgo para el niño.

La morfina atraviesa la barrera placentaria. La administración durante el trabajo de parto puede causar depresión respiratoria en el recién nacido y estasis gástrica durante el trabajo de parto, lo que aumenta el riesgo de neumonía por aspiración. Por lo tanto, no es recomendable administrar morfina durante el trabajo de parto.

Los bebés nacidos de madres con dependencia a opioides pueden sufrir síntomas de abstinencia (como hiperirritabilidad del SNC, disfunción gastrointestinal, distress respiratorio y síntomas autonómicos vagos, incluidos bostezos, estornudos, moteado de la piel y fiebre).

Los recién nacidos cuyas madres han recibido analgésicos opioides durante el embarazo deben ser controlados para detectar posibles signos de síndrome de abstinencia neonatal. El tratamiento puede incluir un opioide y medidas de apoyo.

Lactancia:

La morfina se excreta en la leche materna, por lo que el bebé puede experimentar efectos de toxicidad opioide, como depresión respiratoria. No se recomienda el uso de morfina durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios realizados en animales han demostrado 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 causa somnolencia, por lo que los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas. Este medicamento puede alterar la función cognitiva y puede afectar la capacidad del paciente para conducir de forma segura. A la hora de prescribir este medicamento, se debe advertir a los pacientes lo siguiente:

- Es probable que el medicamento afecte su capacidad para conducir
- No conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento

4.8 Reacciones adversas

El riesgo más grave del tratamiento es la depresión respiratoria (ver sección 4.9).

Con las dosis habituales, las reacciones adversas más comunes de los analgésicos opioides son náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia y confusión. Se desarrolla tolerancia a ellas (excepto al estreñimiento) generalmente con el uso prolongado. La sedación normalmente disminuye al cabo de unos pocos días de administración. Las náuseas y los vómitos suelen disminuir durante un uso prolongado. Puede producirse espasmo del tracto biliar y urinario en personas con predisposición. El efecto depresor respiratorio es dosis-dependiente y rara vez es un problema clínico. Por lo general, la habituación y la tolerancia no provocan ningún problema en el tratamiento del dolor intenso por cáncer. El estreñimiento se puede tratar con laxantes adecuados. La mayoría de las reacciones adversas son dosis-dependientes.

Las siguientes frecuencias son la base para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica		Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos		Confusión Insomnio	Agitación Euforia Alucinaciones Cambios en el estado de ánimo Disforia		Farmacodependencia
Trastornos del sistema nervioso	Adormecimiento	Mareos Dolor de cabeza Somnolencia Sedación Hiperhidrosis	Convulsiones Hipertonía		Alodinia Hiperalgnesia (ver sección 4.4) Miolono Obnubilación mental Vértigo Dependencia psicológica
Trastornos oculares		Miosis			Visión borrosa o doble, u otros cambios en la visión
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Bradicardia Taquicardia
Trastornos vasculares			Rubor facial	Hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Edema pulmonar Depresión respiratoria		
Trastorno gastrointestinal		Anorexia Vómitos Sequedad de boca Estreñimiento Náuseas			Espasmo biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto	Urticaria Prurito		Erupción Sudoración
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria			Dificultades en la micción Espasmo ureteral Efecto antidiurético

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del hígado y de la vesícula biliar					Alteraciones de las enzimas hepáticas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Disminución de la libido Disminución de la potencia sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor Irritación en el lugar de administración		Síndrome de abstinencia al fármaco Tolerancia al fármaco Rigidez muscular

Se desarrolla tolerancia a los efectos de opioides sobre la vejiga. La actividad eufórica de la morfina ha llevado a su abuso, y puede producirse una dependencia física y psicológica (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Farmacodependencia y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioides se puede asociar a la aparición de una dependencia o tolerancia física 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.

Los síntomas fisiológicos de abstinencia incluyen dolores corporales, temblores, síndrome de las piernas inquietas, diarrea, cólico abdominal, náuseas, síntomas pseudogripales, taquicardia y midriasis. Los síntomas psicológicos incluyen estado de ánimo disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la farmacodependencia suele existir un "deseo compulsivo de consumo".

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

Las dosis tóxicas varían considerablemente entre individuos, y los usuarios habituales pueden tolerar dosis altas.

La tríada de depresión respiratoria, coma y constricción de las pupilas se considera un indicativo de sobredosis por opioides. Con la aparición de la hipoxia se produce dilatación de las pupilas. Se puede producir la muerte por fallo respiratorio.

Otros síntomas de sobredosis por opioides incluyen hipotermia, confusión, mareos graves, somnolencia grave, hipotensión, bradicardia, fallo circulatorio, edema pulmonar, agitación o nerviosismo de carácter grave, alucinaciones, convulsiones (especialmente en bebés y niños) y neumonía por aspiración. Se puede producir la muerte por fallo respiratorio. En casos de sobredosis, se ha notificado rabdomiolisis que progresa a fallo renal.

Tratamiento: El manejo médico de la sobredosis implica la inmediata administración de naloxona, un antagonista específico de los opioides, si aparece coma o bradipnea, siguiendo uno de los regímenes de dosificación recomendados. Cuando sea necesario, se debe proporcionar soporte respiratorio y cardiovascular.

El uso de naloxona está indicado en caso de coma o depresión respiratoria. Se debe observar con cuidado a los pacientes como consecuencia del riesgo de recurrencia de depresión del SNC y del sistema respiratorio. Dado que la semivida plasmática de la naloxona es más corta que la de los demás analgésicos opioides, pueden ser necesarias dosis repetidas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides naturales del opio / Código ATC: N02AA01

La morfina es un analgésico opiáceo, que actúa principalmente sobre el sistema nervioso central y el músculo liso.

La morfina es un potente analgésico con acción como agonista competitivo en el receptor μ , el cual intervendría en muchas de sus otras acciones: depresión respiratoria, euforia, inhibición de la motilidad intestinal y dependencia física. Es posible que la analgesia, la euforia y la dependencia se deban a los efectos de la morfina en un subtipo μ_1 , mientras que la depresión respiratoria y la inhibición de la motilidad intestinal pueden deberse a acciones sobre un subtipo μ_2 .

La morfina también es un agonista competitivo en el receptor κ , que interviene en la analgesia espinal, la miosis y la sedación. La morfina no tiene acciones significativas en los otros dos principales receptores opioides, δ y σ .

La morfina suprime directamente la tos a través de un efecto generado sobre el centro de la tos. Además, produce náuseas y vómitos estimulando de manera directa la zona de activación de los quimiorreceptores en el área postrema. La morfina provoca la liberación de histamina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se absorbe de forma variable después de la administración oral; se absorbe rápidamente después de la administración subcutánea o intramuscular.

Concentración sérica : Después de una dosis oral de 10 mg como sulfato, las concentraciones séricas máximas de morfina libre de aproximadamente 10 ng/ml se alcanzan en 15 a 60 minutos; después de una dosis intramuscular de 10 mg, las concentraciones séricas máximas de 70 a 80 ng/ml se alcanzan en 10 a 20 minutos; después de una dosis intravenosa de 10 mg, se obtienen concentraciones séricas de aproximadamente 60 ng/ml en 15 minutos, que disminuyen a 30 ng/ml después de 30 minutos y a 10 ng/ml después de 3 horas; las dosis subcutáneas proporcionan concentraciones similares a las dosis intramusculares a los 15 minutos, pero mantienen un nivel ligeramente superior durante las siguientes 3 horas; las concentraciones medidas poco después de la administración guardan una estrecha correlación con las edades de los individuos estudiados y aumentan en las personas de edad avanzada.

Semivida de eliminación:

Semivida sérica en el período de 10 minutos a 6 horas tras la administración intravenosa, 2 a 3 horas; semivida sérica en el período de 6 horas en adelante, 10 a 44 horas.

Distribución:

Se distribuye de manera amplia por todo el cuerpo, principalmente en riñones, hígado, pulmones y bazo; aparecen concentraciones más bajas en el cerebro y los músculos; la morfina atraviesa la placenta, y se secreta en trazas en el sudor y la leche; unión a proteínas, aproximadamente 35% unido a albúmina y a inmunoglobulinas con concentraciones situadas dentro del rango terapéutico.

Biotransformación:

Principalmente conjugación con ácido glucurónico para formar morfina-3 y 6-glucuronidos, con conjugación con sulfato. La formación de glucuronidos por N-desmetilación, O-metilación y N-óxido se produce en la mucosa intestinal y en el hígado; la N-desmetilación ocurre en mayor medida tras una administración oral que parenteral; la vía de O-metilación para formar codeína ha sido cuestionada, y los metabolitos de codeína y norcodeína en la orina podrían formarse a partir de impurezas de la codeína en la muestra de morfina estudiada.

Eliminación:

Después de una dosis oral, aproximadamente el 60% se excreta en la orina en 24 horas, con alrededor del 3% excretado como morfina libre en 48 horas; después de una dosis parenteral, aproximadamente el 90% se excreta en 24 horas, con alrededor del 10% como morfina libre, 65 a 70% como morfina conjugada, 1% como normorfina y 3% como normorfina-glucuronido; después de la administración de grandes dosis a adictos, aproximadamente el 0,1% de una dosis se excreta como norcodeína; la excreción urinaria de morfina parece depender en cierta medida del pH: cuando la orina se acidifica, más morfina libre se excreta, y cuando la orina se alcaliniza, se excreta más del conjugado glucurónico; hasta el 10% de una dosis puede excretarse en la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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.

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

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).

Estudios realizados en ratas han demostrado que la morfina puede provocar daños en los órganos sexuales, puede causar un daño cromosómico en los gametos y a través de la disrupción endocrina puede afectar negativamente la fertilidad en machos y hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Metabisulfito de sodio (E223)
Agua para inyección
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido sulfúrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Las sales de morfina son sensibles a los cambios del pH, y la morfina puede precipitar en un entorno alcalino. Los compuestos incompatibles con las sales de morfina incluyen la aminofilina, las sales sódicas de barbitúricos y la fenitoína.

Se ha demostrado incompatibilidad fisicoquímica (formación de precipitados) entre las soluciones de sulfato de morfina y 5-fluorouracilo. Otras incompatibilidades (atribuidas a veces a formulaciones particulares) han incluido aciclovir sódico, doxorubicina, fluorouracilo, furosemida, heparina sódica, hidrocloreuro de petidina, hidrocloreuro de prometazina y tetraciclinas. Se deben consultar referencias especializadas para obtener información específica sobre compatibilidad.

6.3. Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio transparente e incoloro de 1 ml, con suficiente solución para permitir la extracción de 1 ml.
Caja de cartón que contiene 10 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier resto de solución sin utilizar deberá desecharse o devolverse a la farmacia.
Antes de la administración, se debe inspeccionar la solución para comprobar que no haya partículas visibles. La solución sólo deberá usarse si es transparente y no contiene partículas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ethypharm
194, Bureaux de la Colline - Bâtiment D
92213 Saint-Cloud CEDEX
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<Para completar a nivel nacional>

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2019