

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |   |
|--|---|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | SULFATO DE MORFINA-1  |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Inyección IV, IT y Peridural  |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 2,0 mg / 2 mL   |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por 3, 5, 25 ó 100 ampolletas de vidrio incoloro con 2 mL cada una.           |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.   |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.<br>UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) AICA. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | M-17-009-N02  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 26 de enero de 2017   |
| <b>Composición:</b>                          |   |
| Cada ampolleta contiene:                     |   |
| Sulfato de morfina pentahidratado            | 2.0 mg  |
| Cloruro de sodio                             |   |
| Agua para inyección                          |   |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 24 meses  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.<br>No congelar.                   |

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del dolor de intensidad severa que no responde a los analgésicos no narcóticos.

Es un analgésico narcótico de uso sistémico para ser administrado por vía intravenosa, epidural o intratecal.

Administrado por vía epidural o intratecal provee alivio prolongado del dolor sin la pérdida concomitante de la función motora, sensorial o simpática.

### Contraindicaciones:

La administración de morfina peridural o intratecal está contraindicada en presencia de infección en el sitio de inyección, terapia anticoagulante, diátesis hemorrágica u otra condición médica que imposibilite las técnicas.

Sensibilidad conocida al medicamento. Insuficiencia respiratoria. Síndrome abdominal agudo de etiología desconocida. Insuficiencia hepatocelular grave. Traumatismos craneanos, hipertensión intracraneana. Estados convulsivos. Intoxicación alcohólica aguda y delirium tremens. Intervención quirúrgica del tracto biliar. Arritmias cardíacas. Enfermedad cardíaca y/o pulmonar crónica. Lactantes (menores de 30 meses). IMAO: Ver interacciones medicamentosas.

No se recomienda la administración de morfina en niños.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las vías peridural e intratecal exigen que: La morfina utilizada no contenga conservantes. Todos los productos farmacéuticos de uso por vías peridural e intratecal deben ser inspeccionados a fin de constatar la presencia de partículas y cambios de color previo a su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase. No utilizar si el color es amarillo pálido oscuro, si el color ha cambiado de algún otro modo o si contiene precipitado. No utilizar en caso de sospecha de una potencial contaminación, luego de la apertura de la ampolleta.

Este producto no debe ser sometido a autoclaves.

La morfina es un estupefaciente que puede acarrear toxicomanía, dependencia física al igual que tolerancia (acostumbramiento) que se desarrollan como consecuencia de la administración reiterada. La brusca supresión del tratamiento prolongado acarrea un síndrome de privación.

Se advierte a los deportistas que esta especialidad contiene un principio activo que puede inducir una reacción positiva en los controles antidoping.

La administración de este medicamento debe ser realizada en establecimientos con equipo resucitatorio, y drogas pertinentes. La depresión respiratoria es el principal peligro con esta medicación.

La morfina puede causar severa hipotensión.

La utilización de morfina inyectable debe ir acompañada de un control en la intensidad del dolor, del estado de alerta y de la función respiratoria.

La somnolencia es un signo indicativo de la descompensación respiratoria.

Utilizar inmediatamente luego de abrir la ampolla. Las ampollas una vez abiertas no deben conservarse.

Antes de la administración por vía epidural o intratecal, el médico deberá conocer el cuadro clínico general del paciente, para poder evaluar los beneficios frente a los riesgos potenciales.

En ancianos. En caso de insuficiencia hepática, renal, tiroidea, suprarrenal.

En caso de shock.

En caso de patología uretro-vesicoprostática.

Pacientes con reserva respiratoria decreciente (Enfisema, obesidad severa, cifosis). Insuficiencia respiratoria no compensada. Paciente asmático.

Hipovolemia. Estreñimiento. Hipertensión intracraneal. Trastornos miccionales. Deportistas.

Pediatría: la seguridad y eficacia del uso de morfina en neonatos no han sido establecidas. Los pacientes pediátricos, especialmente los recién nacidos, muestran mayor sensibilidad al efecto depresor respiratorio de los derivados opiáceos, siendo muy sensible en niños prematuros a causa de la inmadurez de su barrera hematoencefálica. En los niños es también más probable la excitación paradójica. Uso no recomendado en neonatos. Se debe administrar en niños en casos excepcionales y utilizando dosis cuidadosamente calculadas según su masa corporal.

### **Efectos indeseables:**

Los efectos más comunes son las náuseas, constipación, confusión.

Ocasionalmente, vómitos, sedación o excitación (más especialmente en ancianos, con delirio y alucinaciones), debilidad, cefalea, movimientos musculares incoordinados, alteraciones del humor (nerviosismo, aprehensión, depresión), rigidez muscular, desorientación, disturbios visuales, insomnio. Aumento de la presión intracraneana con

posibilidad de agravar los trastornos cerebrales existentes. Aumento de la presión en la vía biliar principal. Incluso a dosis terapéuticas existe una depresión respiratoria moderada.

Gastrointestinales: sequedad de boca, alteraciones del sabor.

Cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, palpitaciones, síncope, hipotensión, e hipertensión.

Genitourinarios: retención urinaria en general y en caso de adenoma de próstata o de estenosis uretral.

Dermatológicos: prurito, urticaria, edema, diaforesis.

Dependencia física: Puede aparecer después de la administración de dosis terapéuticas durante 1 a 2 semanas; se observaron casos de dependencia al cabo de 2 a 3 días apenas.

Síndrome de privación: sobreviene algunas horas después de la supresión del tratamiento prolongado y alcanza su nivel máximo entre las 36 y 72 horas. Se observa: bostezo, midriasis, lagrimeo, rinorrea, estornudo, cefaleas, astenia, sudoración, ansiedad, irritabilidad, insomnio, agitación, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, diarrea, deshidratación, dolores de los miembros, calambres abdominales y musculares, taquicardia, polipnea, hipertermia, hipertensión.

### **Posología y modo de administración:**

Es un analgésico opioide sistémico para ser administrado por vía intravenosa, epidural o intratecal.

Administrado por vía epidural o intratecal provee alivio del dolor sin la pérdida concomitante de la función motora, sensorial o simpática.

La posología es variable y debe adaptarse a las necesidades en función de la intensidad de los dolores, metabolismo del paciente, edad y estado de salud.

Debe mantenerse el nivel de dosis más baja que producirá analgesia aceptable.

La dosificación será determinada por el médico.

Debido a las diferencias farmacocinéticas entre diferentes vías de administración debe evitarse la administración simultánea entre diferentes vías.

Vía intravenosa:

Adultos:

La morfina en general se administra en forma fraccionada y lentamente por vía endovenosa ("con ajuste de la dosis"), a una dosis de 1 a 3 mg aproximadamente cada 10 minutos con supervisión permanente del paciente, hasta obtener una analgesia satisfactoria o aparición de efecto adverso.

No se dispone de información sobre el uso en niños.

Uso en Pacientes geriátricos:

Los efectos farmacodinámicos de la morfina varían mucho más en pacientes geriátricos. Se debe realizar una cuidadosa observación clínica de las dosis iniciales seguidas de una dosis de prueba. Los pacientes geriátricos son más propensos a padecer depresión respiratoria y/o paro respiratorio.

Vía epidural:

La administración epidural debe ser realizada por un médico o bajo la supervisión de un médico experimentado en la técnica de administración epidural. La administración debe realizarse solo en centros donde sea posible realizar un monitoreo adecuado del paciente; se debe disponer de equipamiento de resucitación junto con antagonista específico (inyección de naloxona) para uso inmediato en el tratamiento de la depresión respiratoria así

como otras complicaciones que pudieran surgir de la inyección intratecal o intravascular involuntaria.

(La dosis intratecal es por lo general 1/10 de la dosis epidural)

Después de la aplicación de cada dosis, se deberá controlar al paciente continuamente durante un mínimo de 24 horas, ya que puede aparecer depresión respiratoria retrasada.

Adultos:

La inyección inicial de 5 mg en la zona lumbar puede producir un alivio del dolor por 24 horas. Si no se logra un alivio adecuado dentro de la hora se debe incrementar la administración a dosis de 1 a 2 mg a intervalos suficientes que permitan evaluar la actividad. No se debe aplicar más de 10 mg cada 24 horas. Para la aplicación de infusiones continuas se recomienda una dosis inicial de 2 a 4 mg / 24 horas. Podrán administrarse dosis adicionales de 1 a 2 mg si al principio no se logra el alivio del dolor.

Uso en pacientes geriátricos:

Los efectos farmacodinámicos de la morfina varían mucho más en pacientes geriátricos. Se debe realizar una cuidadosa observación clínica de las dosis iniciales seguidas de una dosis de prueba. Los pacientes geriátricos son más propensos a padecer depresión respiratoria y/o paro respiratorio.

Uso en pacientes pediátricos:

No se dispone información sobre el uso en pacientes pediátricos.

Vía Intratecal:

La administración intratecal debe ser realizada por un médico o bajo la supervisión de un médico experimentado en la técnica de administración intratecal. La administración debe realizarse solo en centros donde sea posible realizar un monitoreo adecuado del paciente; se debe disponer de equipamiento de resucitación junto con antagonista específico (inyección de naloxona) para uso inmediato en el tratamiento de la depresión respiratoria así como otras complicaciones que pudieran surgir de la inyección intravascular involuntaria.

(La dosis intratecal es por lo general 1/10 de la dosis epidural)

Después de la aplicación de cada dosis, se deberá controlar al paciente continuamente durante un mínimo de 24 horas, ya que puede aparecer depresión respiratoria retrasada.

Adultos:

Se puede obtener un alivio del dolor con una aplicación única de 0,2 a 1 mg cada 24 horas. Se recomienda aplicar solo en la zona lumbar.

No inyectar por vía intratecal más de 1 mL de las ampollas.

Uso en pacientes geriátricos:

Los efectos farmacodinámicos de la morfina varían mucho más en pacientes geriátricos. Se debe realizar una cuidadosa observación clínica de las dosis iniciales seguidas de una dosis de prueba. Los pacientes geriátricos son más propensos a padecer depresión respiratoria y/o paro respiratorio.

Uso en pacientes pediátricos:

No se dispone información sobre el uso en pacientes pediátricos.

Modo de preparación:

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

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

IMAO: se observaron accidentes graves, incluso mortales, por su asociación con la morfina.

IMAO no selectivo: colapso o hipertensión, hipertermia potencialmente letal, coma. IMAO selectivo B: hipertermia, rigidez muscular, delirio. Por prudencia conviene disponer de un intervalo libre de 15 días después de la supresión de los IMAO antes de la administración de un analgésico morfínico.

Agonistas-antagonistas morfínicos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): disminución del efecto antálgico por bloqueo competitivo de los receptores.

Alcohol: incremento del efecto sedante de la morfina por el alcohol. La alteración de la vigilancia puede tornar peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de máquinas. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Otros derivados morfínicos analgésicos y antitusivos agonistas (codeína, etilmorfina, alfentanilo, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, fentanilo, oxicodona, petidina, fenoperidina, remifentanilo, tramadol)

#### Antidepresivos

Antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos sedantes H1, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos no benzodiazepínicos, neurolépticos, clonidina y emparentados. Incremento de la depresión central con posibilidad de importantes consecuencias, especialmente en caso de conducción de automóviles o utilización de máquinas.

Rifampicina: Disminución de la concentración y la eficacia de la morfina y sus metabolitos activos.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

La morfina no debe usarse en mujeres embarazadas, excepto que, a juzgar por el médico, los potenciales beneficios tengan más peso que los posibles riesgos, porque el uso seguro en el embarazo antes del parto no ha sido establecido con respecto a los posibles efectos adversos sobre el desarrollo del feto. En analgesia obstétrica, las dosis administradas deben ser bien ajustadas para no inducir una depresión respiratoria en el recién nacido. En caso de toxicomanía en la madre puede ocurrir síndrome de privación en el recién nacido (convulsión, irritabilidad, vómitos, incremento de la mortalidad).

La morfina aparece en la leche de madres que reciben el medicamento, por lo tanto no deberá usarse durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Incremento de la depresión central con posibilidad de importantes consecuencias, especialmente en caso de conducción de automóviles o utilización de máquinas.

#### **Sobredosis:**

Síntomas:

Depresión respiratoria, miosis extrema, hipotensión, hipotermia, coma. La somnolencia es signo significativo precoz de la aparición de descompensación respiratoria.

Conducta de urgencia:

Reanimación cardiorrespiratoria en un servicio especializado.

Tratamiento:

Específico por antimorfínicos: la depresión respiratoria puede levantarse con Naloxona: 0,4 a 2 mg IV.

Precaución:

En los sujetos dependientes de morfínomiméticos, una inyección de Naloxona a dosis muy elevada puede provocar un síndrome de privación. En estos sujetos la Naloxona debe inyectarse a dosis progresiva.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: N02AA01

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides naturales del opio.

Mecanismo de acción:

La morfina es un potente agonista de los receptores opiáceos  $\mu$ . Los receptores opiáceos incluyen los  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa), y  $\delta$  (delta), todos ellos acoplados a los receptores para la proteína G y actuando como moduladores, tanto positivos como negativos de la transmisión sináptica que tiene lugar a través de estas proteínas. Los sistemas opioides-proteína C incluyen el AMP-cíclico y el fosfolipasa-3C-inositol-1, 4,5-trifosfato. Los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia se debe a los cambios en la percepción del dolor a nivel espinal que ocasionan al unirse a los receptores  $\kappa_2$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , y a un nivel más elevado, a los receptores  $\mu_1$  y  $\mu_3$ . La morfina, al igual que otros opiáceos no muestra un efecto "techo" analgésico.

Los opioides actúan como agonistas de los receptores  $\kappa$  cerrando los canales de potasio voltaje-dependientes y abriendo los canales de potasio calcio-dependientes (agonistas de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  lo que ocasiona una hiperpolarización y una reducción de la excitabilidad de la neurona. La unión de los opiáceos a sus receptores estimula el intercambio de guanosina trifosfato (GTP) del complejo de la proteína G, liberándose una subunidad de dicho complejo que actúa sobre el sistema efector. En el caso de la analgesia inducida por los opioides, el sistema efector es la adenilato ciclasa y el AMP-cíclico localizado en la parte interna de la membrana plasmática neuronal. De esta forma, los opioides disminuyen el AMP-cíclico intracelular inhibiendo la adenilato ciclasa, una enzima que modula la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P, el GABA o la dopamina.

Los opioides también actúan como moduladores de los sistemas endocrino e inmunológico. Así, inhiben la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón, todo ello debido al bloqueo de los neurotransmisores GABA y acetilcolina. No se sabe muy bien como los agonistas opiáceos estimulan al mismo tiempo procesos estimulantes e inhibitorios.

Desde el punto de vista clínico, la estimulación de los receptores  $\mu$  produce analgesia, euforia, depresión circulatoria, disminución del peristaltismo, miosis y dependencia. Los mismos efectos son producidos por la estimulación de los receptores  $\kappa$  que además producen disforia y algunos efectos psicomiméticos (ej. desorientación). La miosis es producida por un efecto excitador del segmento autonómico del núcleo del nervio oculomotor, mientras que la depresión respiratoria se debe a un efecto directo sobre el centro que, en el cerebro, regula la respiración.

Los agonistas opiáceos aumentan el tono muscular de la porción antral del estómago, el duodeno, intestino grueso y los esfínteres. Al mismo tiempo, reducen las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares todo lo cual resulta en constipación y retraso de la digestión. El tono de la vejiga urinaria también aumenta con los agonistas opiáceos, al igual que el del músculo detrusor, uréteres y esfínter vesical lo que puede ocasionar retención urinaria. Otros efectos clínicos que pueden producir los opiáceos son supresión de la tos, hipotensión y náuseas/vómitos. Los efectos antitusivos de los agonistas opiáceos se deben a una acción directa sobre los receptores del centro de la tos de la médula y se consiguen con dosis menores que las necesarias para la analgesia. La hipotensión se debe a un aumento de la liberación de histamina y a una depresión del centro vasomotor de la médula. La inducción de la náusea es el resultado de una estimulación directa del sistema vestibular.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Su absorción sanguínea es más rápida por vía peridural que por vía intratecal, de la vía intramuscular presenta un perfil farmacocinético con un pico sérico obtenido al cabo de 10 minutos. En plasma, la vida media de eliminación de la morfina es de 1,7 horas. Aproximadamente el 90 % de las cantidades inyectadas se eliminan por vía urinaria en forma de derivados glucoconjugados dentro de las 24 horas.

El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 35 %. La morfina atraviesa placenta y barrera hematoencefálica. Se metaboliza en derivados glucuronoconjugados que se eliminan fundamentalmente a través de la orina. El 6-glucurónido y la normorfina son metabolitos activos de la morfina.

La vida media plasmática de la morfina es de 2 a 6 horas. La eliminación por heces es baja, menor al 10 %.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Deseche el sobrante.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2019.