

HIDROCLORURO DE MORFINA LAVOISIER

10 mg/ml, solución inyectable en ampolla de 1 ml
10 mg/ml, solución inyectable en ampolla de 5 ml

20 mg/ml, solución inyectable en ampolla de 1 ml
20 mg/ml, solución inyectable en ampolla de 5 ml

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

| | Por ampolla | Por ampolla | Por ampolla | Por ampolla |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 10 mg/1 ml | 20 mg/1 ml | 50 mg/5 ml | 100 mg/5 ml |
| Hidrocloruro de MORFINA, 3H₂O | 10 mg | 20 mg | 50 mg | 100 mg |
| Cloruro de sodio..... | 7,5 mg | 7,5 mg | 37,5 mg | 37,5 mg |
| Ácido clorhídricoc.s.p..... | pH = 3,0-4,5 | pH = 3,0-4,5 | pH = 3,0-4,5 | pH = 3,0-4,5 |
| Agua para inyectables c.s.p. | 1 ml | 1 ml | 5 ml | 5 ml |

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Dolores intensos o resistentes a analgésicos de nivel inferior.

Posología y forma de administración

La relación dosis-eficacia-tolerancia varía ampliamente entre pacientes. Por ello es importante evaluar con frecuencia la eficacia y la tolerancia, y adaptar la posología de forma progresiva en función de las necesidades del paciente. Mientras sea posible controlar las reacciones adversas, no existe un límite máximo para la dosis.

No se recomienda su administración por vía intramuscular, ya que es dolorosa y no presenta ninguna ventaja farmacocinética frente a la vía subcutánea.

Las vías peridural, intratecal e intraventricular exigen que:

- la morfina utilizada NO CONTenga CONSERVANTES,
- la solución se FILTRE ANTES DE SU INYECCIÓN a través de un filtro de 0,22 µm (para impedir su posible contaminación por partículas tras la apertura de la ampolla).

A título indicativo, el orden de equivalencia de las dosis según la vía de administración es el siguiente:

| Vía oral | Subcutánea | Intravenosa | Peridural | Intratecal |
|----------|--------------|--------------|----------------|-----------------|
| 1 mg | 1/2 a 1/3 mg | 1/2 a 1/3 mg | 1/10 a 1/20 mg | 1/50 a 1/200 mg |

Debe evitarse la administración simultánea de morfina a través de dos vías diferentes, ya que comporta riesgo de sobredosis debido a las diferencias farmacocinéticas entre las distintas vías de administración.

Tratamiento de dolores agudos (especialmente postoperatorios):

Vía intravenosa y subcutánea:

En adultos, la morfina suele administrarse por vía intravenosa de forma fraccionada ("con ajuste de la dosis"), a una dosis de 1 a 3 mg (en función de la situación, principalmente la edad del paciente), aproximadamente cada 10 minutos, hasta que se obtiene una analgesia satisfactoria (o aparece una reacción adversa) y con supervisión continua del paciente.

Si se considera necesario un tratamiento puente, pueden administrarse inyecciones subcutáneas de 5 a 10 mg cada 4 a 6 horas, o bien analgesia autocontrolada por vía intravenosa con bolos de 0,5 a 1 mg seguidos de un período sin posibilidad de inyección ("período refractario") de unos 10 minutos.

Normalmente, la morfina en infusión intravenosa (1 a 5 mg/h) se reserva para pacientes bajo ventilación controlada en servicios de reanimación.

En niños, la morfina suele administrarse por vía intravenosa de forma fraccionada ("con ajuste de la dosis"). Si es necesario, la dosis inicial de 0,025 a 0,1 mg/kg (en función de la situación, principalmente la edad del paciente) puede ir seguida de un bolo de unos 0,025 mg/kg cada 5 a 10 minutos, hasta que se obtenga una analgesia satisfactoria (o aparezca una reacción adversa) y con supervisión continua del paciente.

Si se considera necesario un tratamiento puente, puede administrarse una infusión intravenosa continua de 0,01 a 0,02 mg/kg/h bajo supervisión en una sala de recuperación o en cuidados intensivos.

Es posible la analgesia autocontrolada por vía intravenosa a partir de los 6 años, con bolos de 0,015 a 0,02 mg/kg, seguidos de un período sin posibilidad de inyección ("período refractario") de 10 a 15 minutos. Se puede asociar una dosis continua de 0,005 a 0,02 mg/kg/h.

La vía subcutánea no se recomienda en niños por ser dolorosa.

Vía peridural:

En adultos: De 2 a 6 mg cada 12 a 24 horas.

En niños: De 0,03 a 0,05 mg/kg, a repetir si es necesario en función de la supervisión clínica al cabo de 12 a 24 horas.

Vía intratecal:

En adultos: De 0,1 a 0,2 mg cada 12 a 24 horas.

Tratamiento de dolores crónicos (especialmente de origen neoplásico):

Dosis iniciales en función de la vía de administración

En relación con el peso, las dosis en niños y adultos son equivalentes.

- Vía subcutánea:

En pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con morfina por vía oral, la posología diaria inicial es de 0,5 mg/kg/día (habitualmente 30 mg/día en adultos), preferiblemente en infusión continua (en lugar de inyecciones repetidas cada cuatro a seis horas).

En pacientes que hayan recibido previamente morfina por vía oral, la posología diaria inicial es la mitad de la dosis oral administrada. Si la posología oral resulta insuficiente, es posible adoptar directamente una posología superior (véase Adaptación de la posología).

- Vía intravenosa:

En pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con morfina por vía oral, la posología diaria inicial es de 0,3 mg/kg/día (habitualmente 20 mg/día en adultos), preferiblemente en infusión continua.

En pacientes que hayan recibido previamente morfina por vía oral, la posología diaria inicial es la tercera parte de la dosis oral administrada. Si la posología oral resulta insuficiente, es posible adoptar directamente una posología superior (véase Adaptación de la posología).

En pacientes con dolores diurnos de intensidad variable cabe utilizar un sistema de analgesia controlada por el paciente; la infusión continua (a la posología habitual) se asocia a bolos autoadministrados equivalentes a una hora de infusión, aproximadamente. Cada bolo debe ir seguido de un período sin posibilidad de inyección ("período refractario") de un mínimo de 10 minutos.

- **Vía peridural, intratecal e intraventricular:**

En caso de dolores crónicos, se deben utilizar estas vías cuando las otras formas de administración provocan reacciones adversas inaceptables.

A título indicativo:

- la posología diaria inicial por vía peridural, repartida en una o dos inyecciones, equivale aproximadamente a 1/10ª parte de la posología parenteral,
- la posología diaria inicial por vía intratecal, repartida en una o dos inyecciones, equivale aproximadamente a 1/100ª parte de la posología parenteral,
- algunos especialistas utilizan la vía intraventricular de forma excepcional (la posología inicial es del orden de 0,1 a 0,2 mg/24 h).

Adaptación de la posología

- **Frecuencia de evaluación (grado de alivio del dolor, presencia de reacciones adversas)**
No debe prolongarse la posología si ésta es ineficaz. Por ello debe supervisarse al paciente a intervalos frecuentes, sobre todo al inicio del tratamiento, mientras no se controle el dolor.
- **Incremento de la posología**
Si no consigue controlarse el dolor, se debe incrementar la posología diaria de morfina entre un 30% y un 50%, aproximadamente.
En la medida en que sea posible controlar las reacciones adversas, no existe un límite máximo dentro de este proceso de ajuste de las dosis.

Contraindicaciones

Este medicamento no debe administrarse nunca en caso de:

- hipersensibilidad a la morfina o a los demás componentes,
- insuficiencia respiratoria descompensada (en ausencia de ventilación mecánica),
- insuficiencia hepatocelular grave (con encefalopatía),
- en casos agudos: traumatismo craneal e hipertensión intracraneal en ausencia de ventilación controlada,
- epilepsia no controlada,
- asociaciones con la buprenorfina, la nalbufina y la pentazocina (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- lactancia, en caso de instauración o continuación de tratamiento a largo plazo después del nacimiento.

Contraindicaciones relacionadas con las vías peridural, intratecal e intraventricular

- alteraciones de la hemostasia en el momento de la administración,
- infecciones locales cutáneas, regionales o generales progresivas,
- hipertensión intracraneal progresiva.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

En el ámbito del tratamiento del dolor, el incremento de las dosis, aunque ya sean elevadas, no suele ser indicativo de la existencia de un proceso de habituación.

Una necesidad urgente y reiterada precisa de una reevaluación frecuente del estado del paciente. Normalmente, indica una necesidad real de analgesia, que no debe confundirse con un comportamiento adictivo.

La morfina es un estupefaciente que, aparte de su uso para el tratamiento del dolor, podría utilizarse para fines ilícitos (uso indebido): en tales casos se puede observar dependencia física y psíquica, además de tolerancia (habituación) tras administraciones repetidas.

No obstante, los antecedentes de toxicomanía no constituyen una contraindicación a la hora de recetar morfina si se considera indispensable para el tratamiento del dolor.

Según la duración del tratamiento, la dosis administrada y la evolución del dolor, la morfina puede dejarse de administrar de forma progresiva para evitar un síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia se caracteriza por los siguientes síntomas: ansiedad, irritabilidad, escalofríos, midriasis, golpes de calor, sudación, lagrimeo, rinorrea, náuseas, vómito, cólicos, diarrea, artralgia.

La utilización de morfina inyectable debe ir acompañada de un control de la intensidad del dolor, del estado de alerta y de la función respiratoria, a intervalos más frecuentes si se trata de un dolor agudo, si el tratamiento se ha iniciado hace poco o si la vía es central. La somnolencia es un signo indicativo de descompensación respiratoria.

Precauciones especiales de empleo

La morfina debe utilizarse con precaución en los casos siguientes:

- **Hipovolemia:**
Como la morfina puede provocar colapso en caso de hipovolemia, ésta debe corregirse antes de su administración.
- **Insuficiencia renal:**
La eliminación renal de la morfina en forma de metabolito activo exige iniciar el tratamiento con una posología reducida para, a continuación, adaptar las dosis o la frecuencia de administración al estado clínico del paciente, como es habitual.
- **Cuando se trata al mismo tiempo la causa del dolor:**
Deben adaptarse las dosis de morfina a los resultados del tratamiento aplicado.
- **En pacientes con insuficiencia respiratoria no descompensada:**
Se debe controlar atentamente la frecuencia respiratoria. La somnolencia es un signo indicativo de descompensación.
Es importante reducir las dosis de morfina cuando se receten simultáneamente otros tratamientos analgésicos de acción central, ya que éstos pueden provocar la aparición súbita de insuficiencia respiratoria.
- **En pacientes con insuficiencia hepática:**
La administración de morfina debe efectuarse con prudencia y debe ir acompañada de supervisión clínica.
- **En pacientes ancianos o muy ancianos:**
La sensibilidad específica que presentan estos pacientes no sólo a los efectos analgésicos, sino también a efectos adversos de tipo central (confusión) o digestivo, asociada a un descenso fisiológico de la función renal, aconseja obrar con precaución. En particular, la posología inicial deberá reducirse a la mitad.
Las patologías uretroprostáticas o vesicales, frecuentes en esta población, son un factor predisponente a retención urinaria.
Recetar de forma concomitante tratamientos con psicofármacos, depresores del SNC o medicamentos con efecto anticolinérgico incrementa el riesgo de aparición de reacciones adversas.
- **Estreñimiento:**
Es imprescindible asegurar que no existe síndrome oclusivo antes de iniciar el tratamiento. Una de las reacciones adversas de la morfina es el estreñimiento. Debe recetarse tratamiento preventivo de forma sistemática.
- **En lactantes, sobre todo antes de los tres meses:**
Los efectos de la morfina son más intensos y prolongados debido al metabolismo inmaduro de estos pacientes. Por lo tanto, se deben reducir las dosis iniciales. La supervisión deberá efectuarse en una unidad de cuidados intensivos para el tratamiento del dolor agudo. La instauración de tratamiento crónico debe efectuarse bajo supervisión hospitalaria.

- **Hipertensión intracraneal:**
En caso de incremento de la presión intracraneal, la morfina deberá utilizarse con prudencia en caso de dolor crónico.
- **Trastornos miccionales:**
Existe el riesgo de disuria o de retención urinaria, principalmente con las vías intratecal y peridural.
- **Deportistas:**
Debe llamarse la atención de los deportistas sobre el hecho de que esta especialidad contiene morfina, principio activo incluido en la lista de sustancias dopantes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay que tener en cuenta que numerosos medicamentos o sustancias pueden añadir sus efectos depresores del sistema nervioso central y contribuir a una reducción del estado de alerta. Se trata de los derivados de la morfina (analgésicos, antitusígenos y tratamientos sustitutivos), los neurolepticos, los barbitúricos, las benzodiazepinas, los ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas (por ejemplo el meprobamato), los hipnóticos, los antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), los antihistamínicos H1 sedantes, los antihipertensores centrales, el baclofeno y la talidomida.

Asociación contraindicada:

- ♦ **Opiáceos agonistas-antagonistas** (buprenorfina, nalbufina, pentazocina):
Disminución del efecto analgésico o antitusígeno por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

Asociaciones no recomendadas:

- ♦ **Naltrexona**
Riesgo de disminución del efecto analgésico.
Si es necesario, es posible incrementar la dosis del derivado de la morfina.
- ♦ **Consumo de alcohol:**
Incremento del efecto sedante de estas sustancias debido al alcohol. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.
Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que son objeto de precauciones de empleo:

- ♦ **Rifampicina**
Disminución de las concentraciones y la eficacia de la morfina y su metabolito activo. Durante el tratamiento con rifampicina y tras su suspensión, es necesario realizar supervisión clínica y una posible adaptación de la posología de la morfina.

Asociaciones a tener en cuenta:

- ♦ **Otros analgésicos opiáceos agonistas** (alfentanilo, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, fentanilo, oxycodona, petidina, fenoperidina, remifentanilo, sufentanilo, tramadol).
- ♦ **Antitusígenos porfirinoides** (dextrometorfano, noscapina, folcodina).
- ♦ **Antitusígenos opiáceos puros** (codeína, etilmorfina).
- ♦ **Barbitúricos.**
- ♦ **Benzodiazepinas y sustancias relacionadas.**
Mayor riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.
- ♦ **Otros sedantes**
Aumento de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios efectuados en animales no han puesto de manifiesto ningún efecto teratogénico de la morfina.

En la práctica clínica no se han observado efectos teratogénicos específicos de la morfina hasta la fecha. No obstante, tan sólo se podrá confirmar la ausencia de riesgo a través de estudios epidemiológicos.

En recién nacidos, la administración de dosis altas inmediatamente antes del parto o durante éste, aunque sea durante un período breve, puede provocar depresión respiratoria. Además, al final del embarazo, la ingesta crónica de morfina por parte de la madre a cualquier dosis puede provocar síndrome de abstinencia en el recién nacido. En estas condiciones de uso debe preverse el control del recién nacido.

Por consiguiente, si es necesario se puede recetar morfina durante el embarazo, siempre que se tengan en cuenta las precauciones anteriormente descritas.

Lactancia

- La administración de una dosis única no parece comportar riesgos para el recién nacido.
- En caso de administración repetida durante varios días, la lactancia se debe interrumpir de forma provisional.
- En caso de inicio o continuación tras el parto de un tratamiento a largo plazo, la lactancia está contraindicada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la disminución del estado de alerta que puede inducir este medicamento, debe prestarse atención a los riesgos relacionados con la conducción de vehículos y el uso de máquinas, principalmente al iniciar el tratamiento y en caso de asociación con otros depresores del sistema nervioso central.

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas más frecuentes observadas al iniciar el tratamiento se han descrito somnolencia, confusión, náuseas y vómito. Aunque pueden ser transitorias, si persisten debe indagarse en su causa o en la posibilidad de una sobredosis. Por otra parte, el estreñimiento no desaparece con la continuación del tratamiento. Todas estas reacciones son previsibles y deben ser tratadas.

También se puede observar:

- sedación, excitación, pesadillas, especialmente en ancianos, con posibles alucinaciones,
- depresión respiratoria con (en casos extremos) apnea,
- aumento de la presión intracraneal, que debe tratarse primero,
- disuria y retención urinaria, principalmente en caso de adenoma prostático o de estenosis uretral,
- prurito y enrojecimiento,
- síndrome de abstinencia al suspender el medicamento de forma súbita: bostezos, ansiedad, irritabilidad, insomnio, escalofríos, midriasis, golpes de calor, sudación, lagrimeo, rinorrea, náuseas, vómito, anorexia, cólicos, diarrea, mialgia, artralgia.
- En pacientes ancianos o con insuficiencia renal, riesgo excepcional de aparición de mioclonías en caso de sobredosis o incremento demasiado rápido de las dosis.

Sobredosis

Síntomas:

La somnolencia es un signo indicativo precoz de la aparición de descompensación respiratoria. También se observan miosis extrema, hipotensión, hipotermia y coma.

Medidas de urgencia:

- Suspensión de la administración de morfina.
- Estimulación-ventilación asistida, antes de la reanimación cardiorrespiratoria en un servicio especializado.

- Tratamiento específico con naloxona: colocación de una vía de acceso con vigilancia durante el tiempo necesario para la desaparición de los síntomas.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

ANALGÉSICO OPIÁCEO (N: sistema nervioso central)

Propiedades farmacodinámicas

Acción sobre el sistema nervioso central

La morfina posee una acción analgésica dependiente de la dosis. Tiene la capacidad de actuar sobre el comportamiento psicomotor y provocar, según las dosis y la situación, sedación o excitación.

A partir de las dosis terapéuticas, la morfina ejerce una acción depresora de los centros respiratorios y de la tos. Los efectos depresores respiratorios de la morfina se atenúan en caso de administración crónica.

La acción de la morfina sobre el centro del vómito (a través de la zona quimiorreceptora, estimulada principalmente por el dolor, y el centro cócleo-vestibular) y sobre el vaciado gástrico (véase más adelante) le confiere propiedades emetizantes variables.

Por último, la morfina provoca una miosis de origen central.

Acción sobre la musculatura lisa

La morfina disminuye el tono y el peristaltismo de las fibras longitudinales y aumenta el tono de las fibras circulares, lo que provoca espasmo de los esfínteres (píloro, válvula ileocecal, esfínter anal, esfínter de Oddi, esfínter vesical).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

- Su absorción sanguínea es más rápida por vía peridural (plexo venoso importante) que por vía intratecal (pequeños capilares medulares), de ahí su acción analgésica más prolongada por vía intratecal.
- Las vías peridural e intratecal retrasan su difusión supraespinal.

La biodisponibilidad de las formas orales en comparación con las administradas por vía subcutánea es del 50%.

La biodisponibilidad de las formas orales en comparación con las administradas por vía intravenosa es del 30%.

Distribución

Tras su absorción, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de la morfina es del 30%.

La morfina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta.

Metabolismo

La morfina se metaboliza de forma importante en derivados glucuronoconjugados que siguen el ciclo enterohepático.

El 6-glucurónido y la normorfina son dos metabolitos activos del compuesto inicial.

Eliminación

- La semivida plasmática de la morfina es variable (de 2 a 6 horas).
- Los derivados glucuronoconjugados se eliminan esencialmente a través de la orina, por filtración glomerular y secreción tubular a la vez.
- Su porcentaje de eliminación en heces es bajo (<10%).

DATOS FARMACÉUTICOS

Período de validez:

3 años.

Precauciones especiales de conservación

Conservar protegido de la luz.

Naturaleza y contenido del recipiente

HIDROCLORURO DE MORFINA 10 mg/1 ml y 20 mg/1 ml

1 ml en ampolla (vidrio de tipo I): caja de 10 y 100.

HIDROCLORURO DE MORFINA 50 mg/5 ml y 100 mg/5 ml

5 ml en ampolla (vidrio de tipo I): caja de 10 y 100.

Modo de empleo, instrucciones relativas a la manipulación

- Una leve coloración marrón de la solución no modifica la calidad ni la eficacia del medicamento.
- El contenido de la ampolla debe extraerse en condiciones estrictamente asépticas con material de un solo uso.

PRESENTACIÓN Y NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN ADMINISTRATIVA

Presentaciones farmacéuticas:

HIDROCLORURO DE MORFINA 10 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 1 ml

AC 340 213-0 : caja de 10 - Reemb. por la Seg. Soc. 65% - PVP + IVA: 10,29 €

HIDROCLORURO DE MORFINA 20 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 1 ml

AC 344 109-3 : caja de 10 - Reemb. por la Seg. Soc. 65% - PVP + IVA: 10,62 €

HIDROCLORURO DE MORFINA 10 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 5 ml

AC 342 912-3 : caja de 10 - Reemb. por la Seg. Soc. 65% - PVP + IVA: 17,56 €

HIDROCLORURO DE MORFINA 20 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 5 ml

AC 342 914-6 : caja de 10 - Reemb. por la Seg. Soc. 65% - PVP + IVA: 19,08 €

Presentaciones hospitalarias:

HIDROCLORURO DE MORFINA 10 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 1 ml

AC 553 532-6 : caja de 100 - Uso especializado

HIDROCLORURO DE MORFINA 20 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 1 ml

AC 553 533-2 : caja de 100 - Uso especializado

HIDROCLORURO DE MORFINA 10 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 5 ml

AC 560 276-1 : caja de 100 - Uso especializado

HIDROCLORURO DE MORFINA 20 mg/ml, solución inyectable en ampolla (vidrio) de 5 ml

AC 560 278-4 : caja de 100 - Uso especializado

CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

ESTUPEFACIENTE:

Receta limitada a 7 días, o 28 días en caso de administración mediante sistemas activos de infusión.

De venta con receta médica de conformidad con las disposiciones de la orden de 31 de marzo de 1999.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CDM LAVOISIER - Laboratoires CHAIX et DU MARAIS - 7, rue Labie - 75017 PARÍS

FECHA DE APROBACIÓN O REVISIÓN: Diciembre de 2006.

CDM LAVOISIER

Laboratoires CHAIX et DU MARAIS - 7, rue Labie - 75017 PARÍS - FRANCIA

Tel: +33 1 55 37 83 83 Correo electrónico: contact@lavoisier.com Fax: +33 1 55 37 83 84