

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Morfina Kalceks 10 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hidrocloruro de morfina 10 mg/ml, equivalente a 7,6 mg/ml de morfina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución límpida, incolora o amarillenta. pH: 3-5.

Osmolaridad: 0,035-0,055 osmoles/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor intenso que únicamente se puede tratar adecuadamente con analgésicos opiáceos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La administración y la posología se deben ajustar en función de la naturaleza y la intensidad del dolor, así como del estado general del paciente. Los criterios individuales para la determinación de la dosis dependen de la edad, el peso, la intensidad del dolor y los antecedentes médicos y analgésicos del paciente.

Adultos

1-1,5 ml de solución inyectable (10-15 mg de hidrocloruro de morfina) por vía subcutánea o intramuscular, 1-3 veces al día. En casos de urgencia, la morfina se puede administrar por vía intravenosa lentamente.

Pacientes de edad avanzada

Debe extremarse la precaución y reducirse inicialmente la dosis en el tratamiento con morfina.

Insuficiencia hepática y renal

Debe extremarse la precaución y reducirse inicialmente la dosis en el tratamiento con morfina.

En el caso de pacientes con asma bronquial, obstrucción de las vías respiratorias, traumatismos craneales, diálisis peritoneal, hipotensión asociada a hipovolemia, hipotiroidismo, enteropatías inflamatorias, pancreatitis o espasmos de los conductos biliares o uretrales, es posible que sea necesario reducir la dosis.

Supervisión terapéutica

En ocasiones, las náuseas, los vómitos y el estreñimiento se pueden contrarrestar con 0,25-0,5 mg de atropina por vía subcutánea. La depresión respiratoria se puede revertir con naloxona.

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.

Forma de administración

Para uso por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estancamiento de las secreciones en las vías respiratorias.
- Depresión respiratoria.
- Hepatopatía aguda.
- Trastornos de ansiedad durante el efecto del alcohol o los somníferos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan hipertrofia prostática y miastenia grave.

No se debe usar morfina en el tratamiento del dolor idiopático o el dolor con características psicopatológicas (relacionadas con la ausencia de un alivio del dolor).

No se debe administrar morfina en monoterapia durante los ataques de los cólicos biliares o renales, ya que podría aumentar los espasmos. En estos casos, la morfina se debe administrar en combinación con un espasmolítico.

Los efectos de la morfina se pueden ver potenciados después de una encefalitis.

En el caso del tratamiento con inhibidores de la MAO, ver sección 4.5.

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

La morfina tiene un potencial adictivo similar al de otros agonistas opioideos potentes y se debe utilizar con especial precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

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 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.

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.

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.

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.

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

El uso concomitante de Morfina Kalceks y 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 los pacientes para los que no existan otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de prescribir Morfina Kalceks de manera concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones que deben evitarse

Barbitúricos

Los barbitúricos potencian el efecto depresor respiratorio de los opiáceos y los opioides. Por tanto, se debe evitar esta combinación.

Pequeñas cantidades de alcohol

El débil efecto depresor de la respiración producido por la morfina puede aumentar considerablemente con pequeñas cantidades de alcohol. Por tanto, se debe evitar esta combinación.

Inhibidores de la MAO

Los inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos de la morfina (depresión respiratoria e hipotensión). Se ha notificado un síndrome serotoninérgico durante el tratamiento simultáneo de petidina e inhibidores de la MAO, y no se puede descartar la aparición de esta misma reacción durante el tratamiento simultáneo de morfina e inhibidores de la MAO.

Combinaciones que podrían precisar un ajuste de la dosis

Gabapentina

Debe prestarse atención al riesgo de síntomas del SNC cuando se decida el tratamiento. Si se administran los dos fármacos de forma simultánea, considere la reducción de la dosis de gabapentina. Por tanto, se debe supervisar detenidamente a los pacientes por si surgen signos de depresión del SNC como somnolencia, y se debe reducir la dosis de gabapentina o morfina como corresponda.

Rifampicina

La rifampicina disminuye la concentración plasmática de la morfina oral hasta tal nivel que se necesitan dosis superiores a lo normal para obtener el efecto analgésico.

Amitriptilina, clomipramina y nortriptilina

La amitriptilina, la clomipramina y la nortriptilina potencian el efecto analgésico de la morfina, probablemente por un aumento de la biodisponibilidad. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Agonistas/antagonistas de la morfina combinados

La combinación de agonistas y antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina y pentazocina) disminuye el efecto analgésico mediante la inhibición competitiva de los receptores, lo que puede aumentar el riesgo de síntomas de abstinencia.

Combinaciones con una importancia clínica poco clara

Baclofeno

La combinación de morfina y la administración intratecal de Lioresal provocó una disminución de la tensión arterial en un paciente. No se puede descartar el riesgo que tiene esta combinación de provocar apnea u otros síntomas del SNC.

Hidroxicina

La administración simultánea de hidroxicina y morfina puede aumentar la depresión del SNC y la somnolencia por su efecto aditivo. Se debe contemplar el cambio a un antihistamínico sin efecto sedante.

Metilfenidato

El metilfenidato puede aumentar el efecto analgésico de la morfina. Durante la administración simultánea se debe contemplar la reducción de la dosis de morfina.

Nimodipina

La nimodipina puede aumentar el efecto analgésico de la morfina. Durante la administración simultánea se debe contemplar la reducción de la dosis de morfina.

Ritonavir

Las concentraciones de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por la administración simultánea de ritonavir cuando se administra como antirretrovírico o refuerzo farmacocinético de otros inhibidores de las proteasas.

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados

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 la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Varones y mujeres en edad fértil

Dadas las propiedades mutagénicas de la morfina, esta no se debe administrar a varones y mujeres en edad fértil, salvo si se garantiza el uso de métodos anticonceptivos eficaces (ver sección 5.3).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de morfina en mujeres embarazadas. La hidroclorotiacida atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Por ello, solo se debe utilizar morfina durante el embarazo en aquellos casos en los que el beneficio clínico para la madre supere claramente el riesgo para el niño.

El uso prolongado de morfina durante el embarazo podría tener como resultado un estado de abstinencia a los opiáceos en el neonato. La morfina puede prolongar o acortar la duración del parto. La morfina puede provocar depresión respiratoria en el neonato si se administra durante el parto. 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. Morfina Kalceks se debe administrar únicamente bajo indicación estricta y después del análisis del beneficio para la madre respecto al riesgo para el niño, especialmente durante las 2-3 horas previas a la hora prevista del parto.

Lactancia

La morfina se excreta en la leche materna, donde alcanza concentraciones superiores que en el plasma materno.

Puesto que se pueden alcanzar concentraciones de morfina clínicamente significativas en los neonatos lactantes, no se recomienda la lactancia (ver sección 5.2).

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los efectos de la morfina sobre la fertilidad de varones y mujeres.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Morfina Kalceks influye notablemente en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

El 20 % aproximadamente de los pacientes padecen náuseas y vómitos. La mayor parte de los efectos adversos dependen de la dosis.

A continuación, se presentan las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se han valorado de acuerdo con los criterios siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: reacciones anafilactoides

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: secreción de ADH aumentada

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: disforia

Frecuencia no conocida: euforia, sueño, alteraciones de la memoria y la concentración, dependencia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: sedación, mareo

Poco frecuentes: depresión respiratoria, desorientación

Frecuencia no conocida: alodinia, hiperalgesia (ver sección 4.4), hiperhidrosis, convulsiones, mioclonía

Trastornos oculares:

Frecuentes: miosis

Trastornos cardíacos:

Raras: palpitaciones, taquicardia, síncope

Trastornos vasculares:

Raras: hipotensión ortostática, hipertensión, hipotensión, edema periférico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: broncoconstricción

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuencia no conocida: boca seca

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: espasmo de los conductos biliares

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: prurito
Frecuencia no conocida: urticaria

Trastornos renales y urinarios:
Frecuentes: retención urinaria
Poco frecuentes: espasmo de las vías urinarias

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Poco frecuentes: aturdimiento
Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia

La sedación suele disminuir transcurridos algunos días desde la administración. Las náuseas y los vómitos suelen reducirse en el tratamiento prolongado. En personas con predisposición, pueden producirse espasmos de los conductos biliares y las vías urinarias. El efecto depresor de la respiración depende de la dosis y solo es un problema clínico en casos raros.

La dependencia y la tolerancia no suelen causar problemas en el tratamiento del dolor oncológico agudo.

Dependencia y síndrome de abstinencia

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

Síntomas de sobredosis

Los signos de sobredosis son pupilas puntiformes, depresión respiratoria e hipotensión, neumonía por aspiración. En casos graves se pueden producir trastornos circulatorios y coma. Se puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

Tratamiento de la sobredosis

Si está justificado, lavado gástrico, carbón activado o laxantes si se administran por vía oral. La depresión respiratoria provocada por la intoxicación por morfina se puede revertir con naloxona, con una dosis inicial de 0,4 mg en adultos (niños: 0,01 mg/kg), administrada por vía intravenosa lentamente. La dosis se aumenta progresivamente en caso necesario.

En ocasiones, la perfusión continua de naloxona puede ser una alternativa útil.

Tratamiento con respirador cuando esté indicado (con presión positiva al final de la espiración en el edema pulmonar). La naloxona no puede reemplazar al tratamiento con respirador en el caso de una intoxicación grave. Líquidos por vía intravenosa (solución hidroelectrolítica, glucosa), control gasométrico sanguíneo, corrección de la acidosis. Tratamiento sintomático.

Toxicidad

La dosis *potencialmente letal* en adultos (sin desarrollo de tolerancia) suele estar comprendida entre 40 y 60 mg por vía oral (30 mg por vía parenteral). La escopolamina, los somníferos y el alcohol potencian los efectos tóxicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides naturales del opio, código ATC: N02AA01

La morfina es un analgésico opiáceo que posee un efecto analgésico potente. El efecto analgésico se debe, por una parte, a una percepción alterada del dolor y, por otra, a un aumento del umbral del dolor. La morfina ejerce su efecto analgésico probablemente a distintos niveles del SNC. En los pacientes de edad avanzada aumenta el efecto analgésico de la morfina. Los efectos en el sistema nervioso central de la morfina también incluyen depresión respiratoria, síntomas psiquiátricos, náuseas y vómitos, miosis y liberación de la hormona antidiurética.

El efecto depresor de la respiración de la morfina está provocado por la inhibición del efecto estimulante del dióxido de carbono en el centro nervioso respiratorio del bulbo raquídeo. Este efecto puede conducir a una insuficiencia respiratoria en pacientes que presenten una capacidad de ventilación insuficiente causada por una enfermedad pulmonar u otros fármacos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos adversos.

La intoxicación con morfina precisa tratamiento de soporte respiratorio y la administración de un antídoto.

La morfina se metaboliza mediante la conjugación de los dos metabolitos principales: morfina-6-glucurónido (M6G) y morfina-3-glucurónido (M3G). También se pueden formar pequeñas cantidades de morfina-3,6-diglucurónido. El M3G posee una pequeña afinidad por los receptores opioides, es decir, no se ha documentado un efecto analgésico, pero puede contribuir a los efectos excitadores. El M6G es el doble de potente que la morfina cuando se administra de forma sistémica, y los efectos farmacológicos del M6G no se pueden separar de los de la morfina. Durante el tratamiento crónico, contribuye a una parte significativa de los efectos analgésicos de la morfina.

Como resultado de la estimulación de los receptores dopaminérgicos en los «puntos neurálgicos» del bulbo raquídeo, se pueden producir náuseas y vómitos. El aumento de la liberación de la hormona antidiurética contribuye a la disminución de los volúmenes de orina durante el tratamiento con morfina. La morfina aumenta el tono del músculo liso del tracto gastrointestinal, lo que provoca estreñimiento por la ralentización del tránsito del alimento a través del tracto gastrointestinal. Además, aumenta la presión ejercida en los conductos biliares y las vías urinarias, con lo que la morfina es menos adecuada en los espasmos de los conductos biliares o las vías urinarias.

La morfina posee propiedades adictivas y se puede desarrollar una tolerancia contra los efectos de la morfina. No obstante, esto no suele causar ningún problema en el tratamiento del dolor oncológico agudo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la morfina no depende de la dosis.

Absorción

La concentración sanguínea máxima se alcanza a los 10-20 minutos.

Distribución

El volumen de distribución de la morfina es de aproximadamente 3 l/kg, con una unión a las proteínas plasmáticas de alrededor del 35 %. La morfina se distribuye ampliamente a través del organismo, principalmente en los riñones, el hígado, los pulmones y el bazo. Las concentraciones más bajas se localizan en el cerebro y los músculos. La morfina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna (ver sección 4.6).

Biotransformación

La morfina se metaboliza en el hígado en los dos metabolitos principales morfina-3-glucurónido (sin efecto analgésico, pero que puede contribuir a los efectos excitadores) y morfina-6-glucurónido (M6G) (más potente que la propia morfina). También se pueden formar pequeñas cantidades de morfina-3,6-diglucurónido. La morfina y sus metabolitos se someten a la circulación enterohepática.

Eliminación

La morfina se elimina principalmente mediante glucuronidación, y la excreción de la morfina inalterada en la orina es del 5-10 %. El aclaramiento es aproximadamente de 24 ml/min*kg, y la semivida, de alrededor de 2-3 horas.

Hasta el 10 % de una dosis se puede excretar en las heces a través de la bilis.

El M6G se excreta a través de la orina, lo que provoca una acumulación del M6G en la insuficiencia renal.

Poblaciones especiales

La biodisponibilidad de la morfina puede aumentar en los pacientes con hepatocarcinoma.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática influye en la eliminación de la morfina.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal influye en la eliminación de la morfina. El M6G se excreta a través de la orina. En pacientes con una insuficiencia renal se produce acumulación del metabolito activo M6G.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas. No se han realizado estudios a largo plazo en animales sobre el potencial carcinógeno de la morfina. En los estudios no clínicos se han observado efectos en la genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Potencial mutagénico y carcinógeno

Existen resultados positivos claros referentes a la mutagenicidad, que indican que la morfina posee un efecto clastogénico y que, además, este efecto ejerce una influencia en los gametos. Por tanto, la morfina ha

de ser considerada como una sustancia mutagénica y dicho efecto también se ha de presuponer en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios realizados en animales mostraron la capacidad para dañar a las camadas a lo largo de toda la gestación (malformaciones en el SNC, retraso del crecimiento, atrofia testicular, variaciones en los sistemas de neurotransmisión y los patrones conductuales, dependencia). Además, la morfina posee un efecto en el comportamiento sexual masculino y en la fertilidad de varias especies animales. En ratas macho, se ha notificado una disminución de la fertilidad y la aparición de daño cromosómico en los gametos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Las sales de morfina son sensibles a los cambios del pH y pueden precipitar en ambientes alcalinos. Los compuestos incompatibles con las sales de morfina incluyen la aminofilina, las sales sódicas de barbitúricos, la fenitoína y el hidrocloreuro de ranitidina.

Se ha demostrado incompatibilidad fisicoquímica (formación de precipitados) entre las soluciones de sulfato de morfina y de 5-fluorouracilo.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ampollas de vidrio incoloro de 1 ml.

Cada caja contiene 2 bolsas de polietileno con 5 ampollas en cada bolsa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las salpicaduras en la piel y los ojos pueden provocar quemazón, enrojecimiento y prurito. Debe evitarse el contacto directo con el producto.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS KALCEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057,
Latvia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2018

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