



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-44089382-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-44089382-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MST CONTINUS / MORFINA SULFATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, MORFINA SULFATO 10 mg – 30 mg – 60 mg; aprobado por Certificado N° 46.497.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS S.R.L., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada MST CONTINUS / MORFINA SULFATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, MORFINA SULFATO 10 mg – 30 mg – 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-53659420-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.497, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-44089382-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.06.01 11:49:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.01 11:49:06 -03:00

MST CONTINUS
MORFINA SULFATO
Comprimidos de Liberación Prolongada

Venta Bajo Receta y Decreto

Industria Inglesa

Vía de Administración: Oral

FORMULA CUANTITATIVA:

Cada comprimido de 10mg contiene: Morfina sulfato 10,00 mg.

Excipientes: lactosa anhidra, Hidroxietilcelulosa, alcohol cetosteárilico, estearato de magnesio, talco, Opadry 85F270017 TAN, agua purificada c.s.p.

Recubrimiento: Opadry 85F270017 Tan contiene alcohol povidónico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

Cada comprimido de 30 mg contiene: Morfina sulfato 30,00 mg.

Excipientes: Lactosa; Hidroxietilcelulosa; Alcohol cetosteárilico; Estearato de magnesio ;Talco; Opadry.

Cada comprimido de 60 mg contiene: Morfina sulfato 60,00 mg.

Excipientes: Lactosa anhidra; Hidroxietilcelulosa; Alcohol cetosteárilico; Estearato de magnesio; Talco; Opadry.

ACCION TERAPEUTICA:

Analgésico opiáceo.

Cod.ATC: N02AA01

INDICACIONES:

Para el alivio prolongado de dolor grave o intratable, y para el alivio de dolor postquirúrgico

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas

La morfina actúa como un agonista de los receptores de opiáceos en el SNC, particularmente los receptores Mu y, en menor medida, Kappa. Se cree que los receptores Mu median la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria y la euforia, mientras que los receptores Kappa median la analgesia espinal, la miosis y la sedación.

Sistema nervioso central

Las principales acciones de valor terapéutico de la morfina son la analgesia y la sedación (es decir, la somnolencia y la ansiólisis). La morfina produce depresión respiratoria por el efecto directo que tiene sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. La morfina deprime el reflejo de la tos a causa del efecto directo que tiene sobre el centro de tos de la médula. Los efectos antitusivos

pueden producirse con dosis más bajas que las generalmente requeridas para la analgesia. La morfina causa miosis, incluso en la oscuridad. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis con narcóticos pero no constituyen un signo patognomónico (p. ej., las lesiones protuberanciales de origen hemorrágico o isquémico pueden ocasionar consecuencias similares). La hipoxia grave en situaciones de sobredosis de morfina puede generar una midriasis marcada en lugar de una miosis.

Tracto gastrointestinal y otros músculos lisos

La morfina reduce la motilidad asociada al aumento del tono muscular en el antro pilórico y duodeno. Se retarda la digestión de los alimentos en el intestino delgado y se disminuyen las contracciones propulsivas. También se reducen las ondas peristálticas del colon, mientras que el tono aumenta hasta causar espasmos que, a su vez, generan estreñimiento. La morfina suele aumentar el tono del músculo liso, especialmente los esfínteres del tracto gastrointestinal y biliar. La morfina puede producir espasmos en el esfínter de Oddi, y así elevar la presión intrabiliar.

Sistema cardiovascular

La morfina puede liberar histamina con o sin vasodilatación periférica asociada. Las manifestaciones de la liberación de histamina y/o la vasodilatación periférica pueden ser, entre otras: prurito, sofoco, hiperemia conjuntival, transpiración y/o hipotensión ortostática.

Sistema endocrino

Los opioides pueden afectar el sistema hipotálamo-pituitario-adrenal y el sistema hipotálamo-pituitario-gonadal, lo que provoca insuficiencia adrenal o hipogonadismo, respectivamente (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Otros efectos farmacológicos

En estudios realizados *in vitro* y en animales, se observaron los diversos efectos de opioides naturales, tales como la morfina, en los componentes del sistema inmunológico; se desconoce la relevancia clínica de tales hallazgos.

Propiedades farmacocinéticas:

La morfina de los comprimidos MST CONTINUS se absorbe correctamente y, en general, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 1-5 horas después de la administración. La disponibilidad es completa en comparación con una dosis equivalente de una solución oral de liberación inmediata. La morfina está sujeta a un efecto de primera pasada, que provoca una menor biodisponibilidad en comparación con una dosis intravenosa equivalente.

La principal transformación metabólica de la morfina es la glucuronidación a morfina-3-glucuronida y morfina-6-glucuronida, que se excretan por vía renal. Estos metabolitos se excretan en la bilis y pueden estar sujetos a la hidrólisis y a la posterior reabsorción.

Se realiza un ajuste gradual de las dosis en los pacientes hasta lograr un control adecuado del dolor mediante la amplia gama de concentraciones de los comprimidos de MST CONTINUS. Por lo tanto,

hay una gran variación entre pacientes en la dosis requerida, donde la dosis mínima es de 5 mg cada 12 horas, y se ha registrado una dosis de 5,6 g cada 12 horas.

Datos preclínicos de seguridad

En ratas macho, se ha informado una reducción de la fertilidad y daño cromosomal en las gametas. No hay otros datos preclínicos relevantes para el médico que complementen los ya incluidos en otras secciones del resumen de características del producto.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los comprimidos MST CONTINUS deberían ser utilizados con intervalos de 12 horas. La dosis depende de la intensidad del dolor, de la edad del paciente y de sus antecedentes relativos a la administración de analgésicos.

Antes de iniciar un tratamiento con opioides, es necesaria una conversación con el paciente a fin de establecer una estrategia para finalizar el tratamiento con morfina y minimizar el riesgo de adicción y síndrome de abstinencia farmacológica (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

Adultos:

Un paciente que presenta dolor intenso y no controlado con opioides más suaves (ej.: dihidrocodeína) normalmente debería iniciar con 30 mg cada 12 horas. Los pacientes que anteriormente recibieron morfina oral de liberación normal deberían recibir la misma dosis diaria total de comprimidos MST CONTINUS, pero en dosis divididas con intervalos de 12 horas.

Si aumenta la intensidad del dolor, es necesario incrementar la dosis de los comprimidos. En la medida de lo posible, deberán aumentarse las dosis en incrementos de 30-50 % según sea necesario. La dosificación correcta para cada paciente individual es la que controla el dolor sin efectos secundarios, o con efectos secundarios tolerables, durante 12 horas completas.

Los pacientes que reciban los comprimidos MST CONTINUS en vez de morfina parenteral deberían recibir una dosis suficientemente incrementada para compensar cualquier disminución del efecto analgésico relacionada con la administración oral. En general, ese requerimiento de aumento suele ser de 100 %. En tales pacientes, se requieren ajustes individuales de las dosis.

Población pediátrica:

En niños con dolor oncológico intenso, se recomienda una dosis inicial en el rango de 0,2 a 0,8 mg de morfina por kg de peso corporal cada 12 horas. Luego, deberán ajustarse gradualmente las dosis como en los adultos.

Dolor después de una intervención quirúrgica:

Los comprimidos MST CONTINUS no están recomendados durante las primeras 24 horas posteriores a una intervención quirúrgica o hasta que se haya estabilizado la actividad intestinal; a partir de ese momento, se recomienda seguir el siguiente cronograma de dosificación, a criterio del médico:

- (a) Comprimidos MST CONTINUS de 20 mg cada 12 horas en pacientes de hasta 70 kg
- (b) Comprimidos MST CONTINUS de 30 mg cada 12 horas en pacientes de más de 70 kg
- (c) Pacientes añosos: se recomienda una reducción de la dosis para pacientes añosos.
- (d) Niños: no se recomienda la administración.

Puede administrarse morfina parenteral complementaria en caso de ser necesario, pero con especial atención a las dosis totales de morfina, y teniendo en cuenta los efectos prolongados de la morfina en esta formulación de liberación prolongada.

Método de administración

Los comprimidos MST CONTINUS deben ingerirse enteros, sin ser partidos, masticados ni triturados. La administración de comprimidos partidos, masticados o triturados puede dar lugar a una liberación y absorción rápida de una dosis potencialmente mortal de morfina (véase la sección Sobredosis).

Suspensión del tratamiento

Puede precipitarse un síndrome de abstinencia si se suspende de repente la administración de un opioide. Por lo tanto, deberá reducirse gradualmente la dosis antes de su suspensión.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado el uso de comprimidos de MST CONTINUS en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los componentes mencionados en la sección Fórmula cuali-cuantitativa.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave,
- Asma bronquial grave
- Depresión respiratoria grave con hipoxia y/o hipercapnia
- Íleo paralítico
- Abdomen agudo
- Lesión en la cabeza
- Vaciamiento gástrico retardado
- Sensibilidad conocida a la morfina
- Enfermedad hepática aguda
- Pacientes que estén recibiendo en forma concomitante inhibidores de la monoaminoxidasa o cuando no transcurrieron aún dos semanas desde su interrupción.

Niños menores de 1 año.

No se recomienda administrar estos comprimidos durante el preoperatorio o en las 24 horas siguientes a una cirugía.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

Los comprimidos de MST CONTINUS deben administrarse con precaución en pacientes que presenten lo siguiente:

- Deterioro de la función respiratoria
- Dificultad respiratoria (ver a continuación)
- *Cor pulmonale* grave
- Apnea del sueño
- Administración concomitante de depresores del SNC (ver más adelante y en la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*)
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (véase a continuación)
- Dependencia fisiológica [adicción], perfil de abuso y antecedentes de abuso de sustancias y/o alcohol (véase más abajo)
- Alcoholismo agudo
- *Delirium tremens*
- Traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, disminución del nivel de conciencia de origen incierto
- Hipotensión con hipovolemia
- Hipotiroidismo
- Insuficiencia adrenocortical
- Trastornos convulsivos
- Trastornos de las vías biliares
- Pancreatitis
- Hipertrofia prostática
- Trastornos intestinales inflamatorios
- Insuficiencia renal grave

- Insuficiencia hepática grave
- Estreñimiento

Como en todos los narcóticos, se recomienda una reducción de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Si se presume o se confirma que el paciente padece íleo paralítico durante el tratamiento, debe suspenderse inmediatamente la administración de comprimidos MST CONTINUS.

La morfina puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de epilepsia.

Depresión respiratoria

El mayor riesgo de consumir opioides en exceso es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de apnea central del sueño en una forma dependiente de la dosis en algunos pacientes.

Los opioides también pueden provocar una exacerbación de la apnea del sueño preexistente (véase la sección *Reacciones Adversas*). En pacientes que presentan apnea central del sueño, considere reducir la dosis total de opioides.

Riesgo por el uso concomitante de sedantes tales como benzodiazepinas o fármacos relacionados:

El uso concomitante de los comprimidos MST CONTINUS y sedantes tales como las benzodiazepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. En vista de estos riesgos, la indicación concomitante con estos sedantes debería estar reservada a aquellos pacientes para quienes no hay alternativas de tratamiento.

Si se toma la decisión de administrar los comprimidos MST CONTINUS de forma concomitante con sedantes, debería utilizarse la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debería ser lo más corta posible (véase también la recomendación general de dosificación en la sección *Posología y Forma de administración*).

Deberá hacerse un seguimiento estricto de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda informar a los pacientes y sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (véase la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Síndrome torácico agudo en pacientes con anemia drepanocítica

Debido a una posible relación entre el síndrome torácico agudo y el uso de la morfina en pacientes con anemia drepanocítica tratados con morfina durante una crisis vasoconstrictora, se recomienda un seguimiento estricto de los síntomas de síndrome torácico agudo.

Los pacientes que estén a punto de someterse a otras intervenciones para aliviar el dolor (p. ej., intervenciones quirúrgicas, bloqueo del plexo) no deben recibir comprimidos de MST CONTINUS 24 horas antes de la intervención. Si resulta necesario continuar el tratamiento con los comprimidos MST CONTINUS, se debe ajustar la dosis según el estado posquirúrgico del paciente.

Los comprimidos MST CONTINUS deberán ser utilizados con cautela después de una intervención quirúrgica o una cirugía abdominal, ya que la morfina afecta la motilidad intestinal y no debe ser utilizada hasta tanto el médico se haya asegurado de que la función intestinal es normal.

No es posible garantizar la bioequivalencia entre las diferentes marcas de productos de morfina de acción prolongada. Por lo tanto, deberá hacerse hincapié a los pacientes de que, una vez establecida una dosis efectiva, no deberán cambiar los preparados de MST CONTINUS por otro producto de morfina de liberación lenta, sostenida o prolongada, o por otros preparados analgésicos, sin hacer un nuevo ajuste y una evaluación clínica.

Dependencia farmacológica, tolerancia y potencial uso abusivo

En todos los pacientes, el uso prolongado de este producto puede provocar dependencia farmacológica (adicción), incluso en dosis terapéuticas. Los riesgos son más altos en pacientes con patologías actuales o antecedentes de trastorno por uso indebido de sustancias (incluido el alcoholismo) y trastornos de salud mental (ej.: depresión grave).

Puede ser necesario brindar apoyo y control adicional al indicar este medicamento a pacientes con riesgo de uso indebido de opioides.

Deberá recopilarse la historia clínica completa del paciente para documentar los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y aquellos comprados por internet, y las condiciones médicas y psiquiátricas pasadas y presentes.

Los pacientes pueden notar que el tratamiento se torna menos efectivo con el uso crónico y pueden expresar la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo nivel de analgesia que experimentaban inicialmente. Es posible que los pacientes complementen su tratamiento con otros analgésicos.

Estos podrían ser indicios de que el paciente está desarrollando tolerancia. Los riesgos de desarrollar tolerancia deberían ser explicados al paciente.

El uso excesivo o indebido puede provocar una sobredosis y/o la muerte. Es importante que los pacientes solo reciban los medicamentos que se les indican y que no entreguen este medicamento a otra persona.

Deberá hacerse un seguimiento estricto del paciente para detectar indicios de uso indebido, abuso o adicción.

La necesidad clínica de un tratamiento analgésico deberá revisarse periódicamente.

Síndrome de abstinencia

Antes de iniciar un tratamiento con opioides, deberá entablarse una conversación con el paciente para establecer una estrategia de suspensión y finalización del tratamiento con morfina.

Puede producirse el síndrome de abstinencia al reducir la dosis o suspender el fármaco abruptamente. Cuando el paciente ya no necesite recibir el tratamiento, es posible que convenga reducir la dosis paulatinamente para minimizar los síntomas de abstinencia. Esta reducción paulatina puede llevar semanas o meses.

El síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos de los siguientes síntomas, o bien todos: desasosiego, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. Otros síntomas que también pueden presentarse incluyen: irritabilidad, agitación, ansiedad, hiperquinesia, temblores, debilidad, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión, aumento de la frecuencia respiratoria o de la frecuencia cardíaca.

Si una mujer recibe este fármaco durante el embarazo, existe el riesgo de que el recién nacido experimente síndrome de abstinencia neonatal.

Hiperalgnesia

Puede diagnosticarse hiperalgnesia si el paciente con terapia opioide a largo plazo presenta un cuadro de dolor más intenso. Esto puede ser cualitativa y anatómicamente diferente del dolor relacionado con el avance de la enfermedad, o ser el dolor resultante del desarrollo de tolerancia a los opioides. El dolor relacionado con la hiperalgnesia tiende a ser más difuso que el dolor preexistente y tiene a ser de calidad menos definida. Los síntomas de hiperalgnesia pueden resolverse con una reducción de la dosis del opioide.

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible que requiera control y terapia de reemplazo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden incluir, entre otros: náuseas, vómitos, falta de apetito, agotamiento, debilidad, mareos o hipotensión.

Reducción de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina

Algunos cambios que pueden observarse con el uso a largo plazo de analgésicos opioides incluyen aumento de la prolactina sérica y reducción de cortisol y testosterona plasmática relacionada con niveles inadecuadamente bajos o normales de ACTH, HL o FSH. Algunas mujeres premenopáusicas pueden tener niveles bajos de estrógeno. Los síntomas clínicos incluyen una menor libido, impotencia o amenorrea, que pueden ser las manifestaciones de estos cambios hormonales.

Las concentraciones plasmáticas de morfina pueden reducirse con rifampicina. El efecto analgésico de la morfina deberá monitorearse y deberán ajustarse las dosis de morfina y durante y después del tratamiento con rifampicina.

Tratamiento oral con inhibidores del receptor plaquetario P2Y12.

Durante el primer día de tratamiento concomitante con inhibidores de P2Y12 y morfina, se ha observado una reducción de la eficacia del tratamiento con inhibidores de P2Y12 (véase la sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Los comprimidos de acción prolongada deben ingerirse enteros, sin ser partidos, masticados, disueltos o triturados. La administración de comprimidos partidos, masticados o triturados puede dar lugar a la liberación y absorción rápida de una dosis potencialmente mortal de morfina (véase la sección *Sobredosis*).

El abuso por administración parenteral puede generar reacciones adversas graves, que pueden resultar fatales. Especiales

El uso concomitante de alcohol y comprimidos MST CONTINUS puede aumentar las reacciones adversas de dicho medicamento y debe evitarse.

Los pacientes que sufren intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- 1 El uso concomitante de opioides con sedantes tales como las benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte por el efecto depresor adicional en el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deberían ser limitadas (véase la sección *Advertencias especiales y Precauciones de uso*). -----
- 2 Algunos de los medicamentos que deprimen el SNC son: otros opioides, ansiolíticos, sedantes e hipnóticos (incluidas las benzodiazepinas), antiepilépticos (incluidos gabapentinoides, p. ej., pregabalina), anestésicos generales (incluidos los barbitúricos), antipsicóticos (incluidas las fenotiazinas), antidepresivos, relajantes musculares, antihipertensivos, antieméticos de acción central y alcohol.
- 3 El sulfato de morfina no debe administrarse de forma concomitante con los inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las 2 semanas posteriores a su administración.
- 4 El alcohol puede agravar los efectos farmacodinámicos de los comprimidos MST CONTINUS, por lo que se debe evitar el uso concomitante.
- 5 Los medicamentos que bloquean la acción de la acetilcolina, tales como los antihistamínicos, los fármacos para combatir el Parkinson y los antieméticos, pueden interactuar con el sulfato de morfina y potenciar los acontecimientos adversos anticolinérgicos.
- 6 La cimetidina inhibe el metabolismo del sulfato de morfina.
- 7 La rifampicina puede reducir las concentraciones plasmáticas de sulfato de morfina (véase la sección *Advertencias especiales y Precauciones de uso*).
- 8 Se ha observado una exposición retrasada y reducida a una terapia con inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con una reducción de la motilidad gastrointestinal y puede aplicarse a otros opioides. No se conoce la relevancia clínica, pero

los datos indican una potencial reducción de la eficacia de los inhibidores de P2Y12 en pacientes tratados con morfina y un inhibidor de P2Y12 (véase la sección *Advertencias especiales y Precauciones de uso*). En pacientes con síndrome coronario agudo, en quienes no puede retenerse la morfina y la inhibición rápida de P2Y12 es considerada crucial, puede evaluarse el uso de inhibidores parenterales de P2Y12.

- 9 Si bien no hay datos farmacocinéticos disponibles para el uso concomitante de ritonavir con sulfato de morfina, ritonavir induce las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación del sulfato de morfina, y puede posiblemente reducir las concentraciones plasmáticas de sulfato de morfina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los comprimidos MST CONTINUS no están recomendados durante el embarazo y el parto. El uso periódico durante el embarazo puede provocar dependencia farmacológica en el feto, lo que genera síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado durante el embarazo, explíquelo a la paciente el riesgo de que el neonato padezca este síndrome y asegúrese de que reciba el tratamiento adecuado. La administración durante el parto puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido, y deberá haber un antídoto disponible para el recién nacido.

Lactancia

No se recomienda la administración a mujeres lactantes ya que la morfina se secreta en la leche materna y puede provocar depresión respiratoria en el neonato.

Fertilidad

Los estudios en animales han demostrado que la morfina puede reducir la fertilidad (véase *Datos preclínicos de seguridad*).

Efectos sobre las facultades para conducir y operar con máquinas

La morfina puede alterar las reacciones del paciente en distintos grados según la dosis y la susceptibilidad particular del paciente. El paciente no debe conducir ni operar con maquinaria si resulta afectado.

Este medicamento puede afectar las funciones cognitivas y las facultades de manejo del paciente. Cuando se recete este medicamento, se debe informar a los pacientes que:

- Es probable que el medicamento afecte su capacidad de manejar.
- No deben manejar hasta saber qué efectos tiene el medicamento sobre él/ella.
- Es un delito manejar a más de una velocidad específica bajo los efectos del medicamento, excepto en el caso de tener una excepción legal.

- Esta excepción se aplica cuando:
- Se le recetó el medicamento para tratar un problema médico o dental; y
- Lo ha tomado de acuerdo con las indicaciones que especificó el médico y las que se detallan en el prospecto.
- Es importante recordar que sigue siendo un delito manejar si el paciente no está apto (p. ej., sus facultades para manejar se ven afectadas por el medicamento).

Reacciones adversas

En dosis normales, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, constipación y mareos. Durante el tratamiento crónico, las náuseas y los vómitos son infrecuentes con los comprimidos MST CONTINUS, pero en caso de producirse, pueden combinarse los comprimidos con un antiemético de ser necesario. Puede tratarse el estreñimiento utilizando laxantes.

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocido
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos		Confusión Insomnio	Agitación Euforia Alucinaciones Alteraciones del humor	Dependencia de la droga (véase la sección <i>Advertencias especiales y Precauciones de uso</i>) Disforia Trastornos del pensamiento

Trastornos del sistema nervioso		Mareos Cefalea Hiperhidrosis Contracciones musculares involuntarias Somnolencia	Convulsiones Hipertonía Mioclonía Parestesia Síncope	Alodinia Hiperalgesia (véase la sección <i>Advertencias especiales</i> y <i>Precauciones de uso</i>) Síndrome de apnea del sueño
Trastornos de la vista			Problemas en la vista	Miosis
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	Bradicardia Taquicardia
Trastornos vasculares			Enrojecimiento facial Hipotensión	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo Edema pulmonar Depresión respiratoria	Tos débil
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas	Dolor abdominal Anorexia Sequedad en la boca Vómitos	Dispepsia Íleo Alteraciones del gusto	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de enzimas hepáticas	Dolor biliar Exacerbaciones de la pancreatitis

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocido
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		Erupción	Urticaria	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria	Espasmo uretral
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Amenorrea Disminución de la libido Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		Astenia Fatiga Malestar general Prurito	Edema periférico Síndrome de abstinencia	Tolerancia al fármaco Síndrome de abstinencia farmacológica neonatal

Dependencia farmacológica y síndrome de abstinencia

El uso de analgésicos opioides puede estar relacionado con el desarrollo de dependencia o tolerancia física y/o psicológica. Puede precipitarse el síndrome de abstinencia cuando se suspende repentinamente la administración de opioides o cuando se administran antagonistas de los opioides. A veces, puede experimentarse entre dosis. Para consultar el tratamiento, véase la sección *Advertencias especiales y Precauciones de uso*.

Los síntomas fisiológicos de abstinencia incluyen: dolor corporal, temblores, síndrome de piernas inquietas, diarrea, cólicos abdominales, náuseas, síntomas similares a la gripe, taquicardia y midriasis. Los síntomas psicológicos incluyen humor disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la dependencia farmacológica, suele haber "ansia de consumir el fármaco".

Informe de posibles reacciones adversas

Es importante informar posibles reacciones adversas tras la autorización del medicamento. De esta manera, es posible monitorear de forma continua el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del

producto. Se les solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa a través del sistema de notificación nacional de Farmacovigilancia. Puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Sobredosis

Los signos de toxicidad y sobredosis de morfina incluyen: pupilas puntiformes, flacidez musculoesquelética, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, neumonía aspirativa, somnolencia y depresión del sistema nervioso central, que pueden evolucionar en estupor o coma. Puede producirse la muerte por insuficiencia respiratoria.

La insuficiencia circulatoria y el coma profundo pueden producirse en casos más graves.

La sobredosis puede provocar la muerte. Se ha informado la presencia de rabdomiólisis que se convierte en insuficiencia renal en casos de sobredosis de opioides.

Triturar comprimidos de acción prolongada e ingerir su contenido puede provocar la liberación inmediata de la morfina, lo que puede generar una sobredosis mortal.

También deberá informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas de sobredosis, y garantizar que sus familiares y amigos también reconozcan estos síntomas e informen inmediatamente al médico si llegaran a producirse.

Tratamiento de la sobredosis de morfina:

Debe prestarse especial atención a la necesidad de abrir una vía respiratoria permeable y brindar ventilación asistida o controlada.

Puede considerarse la posibilidad de administrar carbón activado (50 g a adultos, 1 g/kg a niños) si el paciente ingirió una cantidad considerable en una hora, siempre que se pueda proteger la vía respiratoria.

Los antagonistas de los opioides puros son antidotos específicos contra los efectos de la sobredosis con opioides. También se debe emplear cualquier otra medida que sea necesaria.

En el caso de una sobredosis masiva, administre 0,8 mg de naloxona por vía intravenosa. Repita con intervalos de 2-3 minutos todas las veces que sea necesario, o mediante una infusión de 2 mg en 500 ml de solución fisiológica o dextrosa al 5 % (0,004 mg/ml).

La infusión debe ser administrada a un ritmo conforme a las dosis anteriores administradas por inyección intravenosa rápida y a la respuesta del paciente. No obstante, como la duración del efecto de la naloxona es relativamente corta, es necesario controlar cuidadosamente al paciente hasta que la respiración espontánea vuelva a ser estable. Los comprimidos MST CONTINUS seguirán liberando y ampliando la carga de morfina durante un máximo de 12 horas después de la administración, y deberá modificarse el tratamiento de la sobredosis de morfina según corresponda.

En el caso de que la sobredosis sea menos grave, administre 0,2 mg de naloxona por vía intravenosa seguida de incrementos de 0,1 mg cada dos minutos, de ser necesarios.

No debe administrarse naloxona en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria significativas en términos clínicos como consecuencia de la sobredosis de morfina.

Administre naloxona con cuidado a personas que tengan una dependencia física confirmada o presunta a la morfina. En tales casos, la reversión repentina o completa de los efectos del opioide puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONSERVACION:

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura menor de 25°C.

PRESENTACION

MST Continus® de 10 mg de liberación prolongada, envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

MST Continus® de 30 mg de liberación prolongada, envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

MST Continus® de 60 mg de liberación prolongada, envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Cert. N°: 46.497

Dir. Téc.: Farm. Juan Mangini.

Elaborado por: BARD PHARMACEUTICALS LTD, Unidad 191, Cambridge Science Park, Milton Road-Cambridge, CB04 0GW, Inglaterra.

Importado y Comercializado por: Mundipharma Pharmaceuticals Argentina S.R.L., Alvarado N°2743, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Representante de:** Mundipharma Laboratories GmbH.



MANGINI Juan Alberto
CUIL 20262744710



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-44089382- MUNDIPHARMA - Prospectos - Certificado N46.497.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.11 14:55:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.11 14:55:17 -03:00