



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **5477**

BUENOS AIRES, 23 MAYO 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012592-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Dr. GRAY S.A.C.I., solicita autorización para comercializar la nueva concentración de MORFINA SULFATO PENTAHIDRATO 0.1 mg/ml, en la forma farmacéutica INYECTABLE, para la especialidad medicinal denominada: DURAMORPH / MORFINA SULFATO PENTAHIDRATO, inscripto bajo el Certificado N° 38.980.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

R
G
7
4



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 5477

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 5º del Decreto N° 150/92 modificado por los Decretos N° 1890/92 y 177/93 y las Reglamentaciones adjuntas N° 470/92 y 268/92.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que a fojas 343 a 346 el laboratorio adjunta el Plan de Gestión de Riesgo evaluado por expediente N° 1-47-8165-15-3.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Dr. GRAY S.A.C.I. a comercializar la nueva concentración: de MORFINA SULFATO PENTAHIDRATO 0.1 mg/ml, en la forma farmacéutica



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 5477

INYECTABLE, que será elaborada en PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Dr. GRAY S.A.C.I. sito en Perito Moreno 1302, esquina Almafuerde N° 5403 - Francisco Álvarez - Partido de Moreno - Provincia de Buenos Aires.

ARTICULO 2°.- Autorízase para la nueva concentración mencionada en el artículo anterior, los siguientes datos: fórmula: MORFINA SULFATO PENTAHIDRATO 0.1 mg, excipientes: Cloruro de sodio 9 mg, Agua destilada para inyectables c.s.p. 1 ml, en su envase primario: Ampolla de Vidrio tipo I color ámbar.

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1° será de Venta Bajo Receta y Decreto, que el período de vida útil es de 24 (veinticuatro) MESES a partir de la fecha de elaboración, siendo su forma de conservación: Proteger de la luz. Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15° y 30° C. No congelar; en las presentaciones de 1, 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas conteniendo 1 ml.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 276 a 278, prospectos de fojas 246 a 275 a desglosar las fojas 276, 246 a 255 respectivamente.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N°



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N° 5477

38.980, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscribáse la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-0000-012592-14-1

DISPOSICION N° 5477

mb

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

5477
23 MAYO 2017.



PROYECTO DE ROTULO

**DURAMORPH 0,1MG/ML
SULFATO DE MORFINA 0,1 MG/ML**
Inyectable Raquídea
Industria Argentina
Venta bajo receta y decreto
Estuche por 1 ampolla de 1 mL.

Formula:

Cada ampolla contiene.

Morfina Sulfato Pentahidrato 0.1mg; Cloruro de sodio 9 mg; Agua destilada para inyectables c.s.p. 1mL

Posología: ver prospecto adjunto

Conservación: Proteger de la luz. Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15-30° C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote:

Vto:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.980

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR GRAY S.A.C.I.

Thames 372 (C1414DCH)- Buenos Aires- Argentina

Tel: 4854-6577/8153 Atención a Profesionales / fax: 4856-0838

Director Técnico: Farmacéutico Roberto Gabani

Planta: Perito Moreno 1302. Francisco Álvarez, Moreno. Pcia de Buenos Aires.

Nota: el mismo texto acompañará a las presentaciones conteniendo 5, 10, 25, 50, y 100 ampollas conteniendo 1 mL

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
CUIT 20-51002532-3
THAMES 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO GABANI
M.N. 6780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



**PROYECTO DE PROSPECTO
DURAMORPH 0,1 mg/ml**

Sulfato de Morfina 0,1 mg/ml
Inyectable Raquídea
Industria Argentina
Venta bajo receta y decreto

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada ml contiene:	0,1 mg/ml
Morfina sulfato pentahidrato	0,1 mg
Cloruro de sodio	9 mg
Agua destilada para inyectables c.s.p.	1 ml

Descripción:

La Morfina es el alcaloide de opio más importante y es un derivado del fenantreno.

El Duramorph sin conservadores (inyección de Morfina sulfato pentahidrato, USP) es una solución isotónica, estéril, apirógena, sin antioxidantes y sin conservadores u otros aditivos potencialmente neurotóxicos y se utiliza como analgésico narcótico para la administración intratecal. Cada mililitro contiene 0,1 mg/ml de Morfina sulfato. (Advertencia: Puede causar hábito) y 9 mg de cloruro de sodio en agua para inyección. Los envases se sellan bajo nitrógeno.

Indicaciones y uso:

El Duramorph 0,1mg/ml es un analgésico narcótico, sistémico para administración por vía intratecal. Se utiliza para el tratamiento del dolor cuando no responda a los analgésicos no narcóticos. Sulfato de Morfina, administrado por vía peridural o intratecal, alivia el dolor por periodos extenso sin concurrir a la pérdida de la función motora, sensitiva o simpática.

La administración intratecal de pequeñas dosis provoca el alivio del dolor por periodos más prolongados, disminuye el riesgo de algunos efectos colaterales y reacciones adversas.

Esta indicado también en el alivio de dolores de parto, cuando es administrado por via intratecal.

Puede ser utilizado como complemento de la anestesia general, regional o local

Farmacología clínica:

La Morfina ejerce los efectos primarios en el sistema nervioso central y en órganos que tienen músculos lisos. Entre los efectos farmacológicos se encuentran: analgesia, somnolencia, alteración en el ánimo (euforia), reducción de la temperatura corporal (a dosis bajas), depresión respiratoria con relación a la dosis, interferencia con respuesta adrenocórtical al estrés (a dosis altas), reducción de la resistencia periférica con poco o nada de efecto en el índice cardíaco y miosis. La Morfina, como otros opioides, actúa como agonista interactuando con receptores stereo-específicos y receptores con sitios de unión saturables en el cerebro, cordón espinal y otros tejidos.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
CUIT 30-5402832-3
TELÉFONO 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M.N. 11780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



Estos lugares han sido clasificados como receptores μ (mu) y se distribuyen ampliamente a través del sistema nervioso central estando presentes en alta concentración en el sistema límbico (corteza frontal y temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, núcleo estriado, hipotálamo, cerebro medio y lámina I, II, III, IV, y V en el segmento dorsal en el cordón espinal. Se ha supuesto que la Morfina administrada de manera exógena ejerce su efecto anestésico, en parte, alterando la liberación central del neurotransmisor de nervios aferentes sensibles al estímulo nocivo.

El umbral periférico o la respuesta al estímulo nociceptivo no se ven afectados, dejando reflejos monosinápticos tales como: patelar o reflejo del tendón de Aquiles intactos. Los reflejos autónomos no se ven afectados por la Morfina peridural o intratecal, sin embargo, la Morfina ejerce efectos espasmogénicos en el tracto gastrointestinal que resulta en una reducida actividad peristáltica.

Los efectos del Sistema Nervioso Central por la administración intravenosa de Morfina sulfato están influenciados por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.

La demora en alcanzar la analgesia después de la inyección peridural o intratecal se debe a su poca solubilidad en lípidos y por lo tanto, su característica hidrofílica explica la retención en el SNC, después de la administración de Morfina.

Aproximadamente un tercio de la Morfina por vía intravenosa está ligada a las proteínas plasmáticas. La Morfina libre es rápidamente redistribuida en los tejidos parenquimatosos. La principal vía metabólica ocurre por medio de la conjugación con ácido glucurónico en el hígado.

La eliminación primaria es esencialmente renal (85%), con el 9% al 12% excretado sin modificación. La eliminación secundaria es del 7% al 10% por vía biliar.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

El DURAMORPH 0,1mg/ml (inyección de Morfina sulfato pentahidrato) se utiliza para la administración vía intratecal, es una solución inyectable estéril, aprotéica, isobárica y sin antioxidantes, conservantes y sustancias potencialmente neurotóxicas, para la administración intratecal. La administración de sulfato de morfina debe estar limitada a profesionales entrenados en el control de la depresión respiratoria y en el caso de la administración peridural o intratecal a profesionales habituados a estas técnicas y al control de complicaciones asociada con la administración peridural o intratecal de morfina. Debido al hecho que se ha asociado la administración peridural a un reducido potencial de efectos adversos inmediatos o retardados con relación a la administración intratecal debe usarse la vía peridural siempre que sea posible. La administración intravenosa puede causar rigidez de la pared torácica.

En los ambientes donde se administra el sulfato de morfina debe haber equipo de reanimación, oxígeno, naloxona inyectable y otros fármacos reanimadores. Cuando se emplean las vías de administración peridural o intratecal el paciente debe quedar bajo observación del personal técnico especializado y con acceso a equipos de reanimación durante al menos 24 horas. Se ha informado depresión respiratoria grave, hasta 24 horas después de la administración peridural o intratecal

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO BUIROGA
PRESIDENTE
CUM 30-54002632-3
TELÉFONO 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M. 14780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



Administración Intratecal

NOTA: LA DOSIS INTRATECAL ES GENERALMENTE 1/10 DE LA DOSIS PERIDURAL

DURAMORPH 0,1 mg/ml VIA INTRATECAL DEBE SER ADMINISTRADO SOLO POR ESPECIALISTAS CON EXPERIENCIA EN TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN INTRATECAL Y QUE ESTEN FAMILIARIZADOS CON LAS INDICACIONES. SOLO DEBE ADMINISTRARSE EN AMBIENTES DONDE SEA POSIBLE REALIZAR UN MONITOREO ADECUADO AL PACIENTE. EL EQUIPO PARA RESUCITACION Y ANTAGONISTA ESPECIFICO (INYECCIÓN DE NAXOLONA CLORHIDRATO) DEBEN ESTAR INMEDIATAMENTE DISPONIBLES PARA EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN RESPIRATORIA ASI COMO TAMBIEN LAS COMPLICACIONES QUE PUEDAN RESULTAR DE UNA INYECCIÓN INTRAVASCULAR ANADVERTIDA. EL MONITOREO AL PACIENTE DEBE CONTINUARSE AL MENOS DURANTE 24HS DESPUÉS DE CADA DOSIS YA QUE PUEDE HABER DEPRESIÓN RESPIRATORIA RETRASADA. LA DEPRESIÓN RESPIRATORIA (AMBAS YA SEA COMIENZO TARDIO O PREMATURO) HA OCURRIDO CON MAS FRECUENCIA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL.

Dosis intratecal para un adulto

Inyección intratecal: Se recomienda la presentación de 0,1 mg/ml ampolla de 1,0 ml para aliviar el dolor posquirúrgico 24 horas.

DURAMORPH 0,1 mg/ml deberá ser administrado por via intratecal solamente por médicos con experiencia en esa técnica, y solamente en ambientes donde sea posible el adecuado monitoreo del paciente. El equipo de reanimación y el antagonista específico (naloxona inyectable) deberán estar inmediatamente disponibles para el control de la depresión respiratoria. Los pacientes deben ser monitoreados durante 24 horas después de cada dosis, porque puede ocurrir una depresión respiratoria tardía.

Una simple inyección de DURAMORPH 0,1 mg/ml puede proporcionar alivio satisfactorio del dolor hasta 24 horas. No inyectar más de 1 ml de la ampolla de DURAMORPH 0,1 mg/ml y usar siempre el area lumbar. No se recomiendan repetidas inyecciones intratecales de DURAMORPH 0,1 mg/ml. Puede administrarse una infusión intravenosa continua de naloxona (0,4mg/h a 0,6 mg/h) por 24 horas después de la inyección intratecal, para reducir la incidencia de efectos colaterales potenciales.

Vía intratecal. Uso pediátrico

No existe información alguna para el uso pediátrico.

Contraindicaciones:

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
CUIT 30-64002632-3
P.A.M.E.S. 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M. 14780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



El Duramorph 0,1mg/ml está contraindicado en aquellas condiciones médicas que impiden la administración de opioides por vía intravenosa, alergia a la Morfina u otros opioides, asma bronquial agudo, obstrucción superior del paso del aire. La administración de Morfina por vía peridural o intratecal está contraindicada si hay infección en el lugar de la inyección, terapia anti-coagulante, diátesis sangrante, corticoides administrados parenteralmente dentro de un período de dos semanas u otra terapia de droga concomitante o condición médica que contraindicaría la técnica de la analgesia peridural o intratecal.

Advertencias:

Duramorph 0,1mg/ml debe ser administrado por personas familiarizadas con el manejo de la depresión respiratoria y en la administración intratecal,

LOS ESTABLECIMIENTOS DONDE SE ADMINISTRA DURAMORPH DEBEN TENER EQUIPO PARA RESUCITACION, OXIGENO, INYECCIÓN DE NALOXONA Y OTRAS DROGAS PARA RESUCITACION, CUANDO SE EMPLEA LA VIA DE ADMINISTRACION PERIDURAL O INTRATECAL, LOS PACIENTES DEBEN SER OBSERVADOS POR EQUIPOS Y CUERPO MEDICO DURANTE AL MENOS 24 HORAS.

SE HA OBSERVADO DEPRESION RESPIRATORIA SEVERA HASTA 24 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION PERIDURAL E INTRATECAL. La Morfina sulfato puede producir hábito. (Ver ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FARMACO).

Precauciones:

Generales: El Duramorph 0,1 mg/ml (Inyección de Morfina sulfato, pentahidrato) debe administrarse teniendo sumo cuidado en pacientes mayores o débiles, en presencia de presión Intracraneal / Intraocular aumentada y en pacientes con lesiones cerebrales.

Debe ser administrado en dosis reducidas en pacientes que estén tomando conjuntamente otros analgésicos generales, fenotiazidas, otros tranquilizantes, antidepressivos triciclicos y otros depresores del SNC, incluso alcohol. La miosis puede oscurecer el curso de la patología intracraniana. Puede ocurrir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda y coma.

Puede ocurrir convulsión debido a altas dosis en pacientes con antecedentes de convulsión. Estos pacientes deberán ser observados cuidadosamente al ser medicados con morfina. Los efectos depresores de la morfina sobre la respiración y su capacidad de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden exacerbarse en presencia de aumento de la presión intracraniana.

Debe administrarse con cuidado durante crisis de asma, considerando el hecho de que puede causar hipotensión y enmascara el diagnostico de condiciones abdominales agudas.

La dosis debe ser reducida para pacientes de edad, debilitados, problemas renales o hepáticos, mal de Addison, hipotiroidismo, estenosis uretral e hipertrofia de próstata.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios que la morfina reduce las habilidades físicas o mentales necesarias para determinadas actividades que requieren atención y alerta. Como otros narcóticos la morfina puede causar hipotensión ortoestática.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIFIACO QUIROGA
PRESIDENTE
QUIT 36-54002632-3
CORAMES 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO E. GABANI
M.N. 14780
DIRECTOR TECNICO

5477



La morfina puede causar dependencia física o psíquica

Carcinogénesis, mutagénesis, daño en la fertilidad

No se han realizado estudios de Morfina sulfato en animales para evaluar el potencial carcinogénico y mutagénico o el efecto de fertilidad.

Embarazo. Efectos teratogénicos-Embarazo categoría C

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Morfina sulfato. Tampoco se conoce si la Morfina sulfato puede dañar al feto cuando se administra a una embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. La Morfina sulfato debe administrarse a una embarazada solo cuando sea estrictamente necesario.

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO POR MUJERES EMBARAZADAS SIN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

Dirigir vehículos y operar máquinas

Durante el tratamiento con DURAMORPH 0.1mg/ml puede haber alteración de las habilidades mentales y/o físicas necesarias para la realización de tareas potencialmente peligrosas, tales como dirigir vehículos y operar máquinas. Por lo tanto el paciente debe ser alertado de este riesgo

Efectos no teratogénicos

Aquellos bebés cuyas madres hayan consumido Morfina de manera crónica pueden tener síntomas de abstinencia.

Trabajo de parto y parto

La Morfina por vía intratecal pasa rápidamente a la circulación del feto y puede causarle una depresión respiratoria al neonato. La Naloxona y el equipo resucitatorio deben estar disponibles para revertir la depresión respiratoria del feto causada por la inducción del narcótico.

Además, la Morfina administrada por vía intravenosa puede reducir la resistencia, duración y frecuencia de las contracciones uterina resultando en un trabajo de parto prolongado.

Estudios clínicos controlados han demostrado que la administración peridural tiene poco o nada de efecto en el alivio del dolor del parto.

Sin embargo los estudios han indicado que en la mayoría de los casos 0,1 mg a 0,2 mg de Morfina vía intratecal provee adecuado alivio del dolor con poco efecto en la duración de la primera parte del trabajo de parto, no obstante, puede prolongarse si la parturienta no esta fortalecida para soportarlo. Debe emplearse una infusión continua de naxolona vía intravenosa durante 24horas, después de la inyección intratecal para reducir la incidencia de los efectos colaterales potenciales.

Lactancia

La Morfina es excretada en la leche materna. No se conocen efectos en el bebe amamantado.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia entre los niños.

GRUPOS DE RIESGO:

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
CUIT 30-54002632-3
INMES 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M. N. 44780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



Adultos mayores: Las dosis iniciales deben estar basadas en la cuidadosa determinación clínica de la dosis eficaz, después de hacer una evaluación sobre la edad del paciente, el estado de la enfermedad y la capacidad de eliminar el fármaco, particularmente en pacientes que estén recibiendo sulfato de morfina peridural.

Uso pediátrico: Los niños pueden ser mas susceptibles a los efectos del fármaco, especialmente a los efectos depresores respiratorios, pueden presentar excitación paradójal.

Presión intracraneal elevada o trauma craneano: El sulfato de morfina debe ser usado con extremo cuidado en paciente con jaqueca o presión intracraneal elevada.

Insuficiencia renal o hepática: La vida media del sulfato de morfina puede estar prolongada.

Cirugía o enfermedad del tracto biliar: La hipertonicidad de la musculatura lisa puede causar cólico biliar.

Desordenes del sistema urinario: Son fundamentales el reconocimiento precoz en el caso de dificultad de micción e intervención inmediata en los casos de retención urinaria.

Asma y otras condiciones respiratorias: Se debe usar con precaución en pacientes con crisis asmática aguda, en pacientes con enfermedad obstructiva crónica y en pacientes con reserva respiratoria sustancialmente disminuida, en casos de depresión respiratoria preexistente, hipoxia o hipercapnia.

Efectos no teratogénicos: Los recién nacidos de madres que recibieron morfina crónicamente pueden presentar síntomas de abstinencia.

Interacción con otros depresores del SNC: La morfina debe ser usada con cuidado y en dosis reducidas en pacientes que estén recibiendo simultáneamente otros analgésicos opioides, anestésicos generales.

Feocromocitoma. La morfina y otros opioides pueden producir la liberación de histamina endógena.

Condiciones abdominales agudas: La administración de morfina u otros opioides puede enmascarar el diagnostico.

Carcinogenicidad y mutagenicidad: Todavía no están disponibles estudios a largo plazo que demuestran la potencial carcinogenicidad y mutagenicidad de la morfina

PRODUCTOS FARMACEUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
C.U.P. 2054002632-3
TEL. 8372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M.N. 11780
DIRECTOR TECNICO

5477



Interacciones del fármaco

Depresores del SNC: la morfina debe ser administrada con cautela en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inhibidores del SNC (sedantes, hipnoticos, anestésicos en general, antieméticos, fenotiazidas, otros tranquilizantes y alcohol) debido al riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

Relajantes Musculares: La morfina puede potenciar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes y llevar a cierto grado de depresión respiratoria.

Analgesicos Opioides Agonistas / Antagonistas: los analgésicos agonistas/antagonistas (por ejemplo nalbufina) deben administrarse con cautela en pacientes que están en tratamiento con analgésicos opioides agonistas. En esta situación la asociación de analgésicos agonistas/antagonistas puede reducir el efecto analgésico de la morfina y desencadenar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (MAO): La morfina no debe ser administrada a pacientes que hacen uso de inhibidores de la MAO. En estos casos se recomienda suspender el tratamiento por lo menos 14 días, debido a la posibilidad de que ocurra potenciación de los efectos del opioide como ansiedad, confusión mental, depresión respiratoria y coma.

Cimetidina: hay un caso aislado de confusión y depresión respiratoria grave, debido a la asociación de cimetidina y morfina en pacientes dializados.

Diuréticos: La morfina puede reducir la eficacia de los diuréticos, debido a la inducción de la liberación de hormonas antidiureticas. La morfina puede conducir a retención urinaria por espasmo del esfínter de la vejiga en hombres con prostatismo.

Antibióticos: Hay algunas evidencias de que la capacidad inductora enzimática de la rifampicina puede reducir las concentraciones séricas de morfina y disminuir su efecto analgésico; al parecer no hay inducción de las enzimas responsables de la conversión de morfina en el metabolito activo glucuronato.

Benzodiazepinas: Puede haber un efecto sedante aditivo entre los analgésicos opioides y las benzodiazepinas. Este efecto aditivo ha sido referido cuando hay asociación de morfina y midazolam.

Cisapride: Se ha informado aumento de la concentración de morfina en plasma cuando hay administración concomitante de cisapride por vía oral.

Retención urinaria: La retención urinaria puede persistir de 10 a 20 horas después de la administración peridural o intratecal, como efecto colateral frecuente. También es común la ocurrencia de retención urinaria durante los primeros días de hospitalización, en el inicio de la terapia con sulfato de morfina intratecal o peridural continua. Pude ser necesario el sondaje.

Yb
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
CUTIM S.002632-3
THAMES 677 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Dr. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M.N. 1780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



Sedación: No es común la sedación excesiva y no se observa pérdida de las funciones motoras, sensorial o simpaticomimética.

Constipación: La constipación es frecuente durante la infusión continua de sulfato de morfina y puede ser monitoreada con terapia convencional.

Efectos en el músculo: Es posible que ocurra espasmo rectovaginal grave en pacientes que recibieron morfina intratecal. Los espasmos fueron contralados con éxito con naloxona..

Sistema Nervioso Central: Euforia, molestia, debilidad, cefalalgia, insomnio, agitación, desorientación y disturbios visuales. No han sido informadas concentraciones de morfina en el plasma que justifiquen la mioclonía, razón por la cual se cuestiona su papel en el génesis de este signo. Posiblemente su aparición se deba al uso concomitante de otros fármacos como antidepressivos, antipsicóticos y AINEs. Se controlan bien con benzodiacepinas (midazolam). También puede haber disminución de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la sudoración, rubor, dificultad respiratoria, vértigo, hipotensión, náuseas o vómitos, cansancio o debilidad.

REACCIONES ADVERSAS:

El efecto colateral más serio es la depresión respiratoria.

La administración en bolo por vía peridural o intratecal puede resultar en depresión respiratoria prematura debido a la redistribución venosa directa de Morfina a los centros respiratorios en el cerebro.

Después (superadas las 24hs) se ha indicado el comienzo de una depresión respiratoria aguda con administración vía peridural o intratecal y se cree que sea el resultado de una expansión rostral. Los informes de la depresión respiratoria después de la administración intratecal han sido mas frecuentes, pero la dosis utilizada en la mayoría de estos casos ha sido considerablemente mas alta que la recomendada. Esta depresión puede ser severa y podría requerir intervención (ver ADVERTENCIAS y SOBREDOSIS). Aun sin prueba clínica de insuficiencia ventilatoria, una respuesta de ventilación disminuida de CO₂ puede notarse hasta después de 24hs, después de la administración vía peridural o intratecal.

Mientras que dosis baja de Morfina suministrada vía intravenosa tienen poco efecto en la estabilidad cardiovascular, las dosis altas son exitatorias resultantes de la hiperactividad simpática incremento en las catecolaminas circulantes. La excitación del SNC que termina en convulsiones puede acompañar dosis altas de Morfina administrada vía intravenosa.

Puede haber reacciones disforicas y se ha indicado psicosis toxica.

La administración peridural o intratecal esta acompañada de una alta incidencia de prurito relacionado con dosis pero no con el lugar de administración. Con frecuencia se dan náuseas y vómitos en pacientes a los que se les administra Morfina. Se ha indicado en el aproximadamente el 90% de los hombres la retención urinaria que puede persistir durante 10 a 20hs, después de la administración individual vía peridural o intratecal. La incidencia

PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
CUJIT 30.5700632-3
THAMES 372 - O.A.P. FED.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M.N. 44780
DIRECTOR TECNICO

5477



en las mujeres es algo mas baja. Las pacientes pueden requerir cateterización (ver PRECAUCIONES).

El prurito, las nauseas, vómitos y la retención urinaria con frecuencia pueden aliviarse mediante la administración intravenosas de bajas dosis de Naxolona 0.2 mg.

Puede ocurrir que haya tolerancia y dependencia a la Morfina administrada crónicamente, cualquiera fuese la vía de administración.

Entre los efectos colaterales misceláneos se encuentran: constipación, dolor de cabeza, ansiedad, depresión del reflejo de la tos, interferencia con regulación termal y oliguria. Puede haber evidencia de liberación de histamina tal como: urticaria, ronchas y/o irritación local del tejido.

En general, los efectos colaterales son fáciles de revertir mediante antagonistas narcóticos. LA INYECCIÓN DE NALOXONA CLORHIDRATO Y EL EQUIPO DE RESUCITACION DEBEN ESTAR INMEDIATAMENTE DISPONIBLES PARA ADMINISTRACIÓN EN CASA DE QUE EXISTA PELIGRO DE MUERTE O EFECTOS COLATERALES INTOLERABLES.

ABUSO Y DEPENDENCIA AL FÁRMACO:

Sustancia controlada

La inyección de Morfina sulfato es una sustancia estupefaciente de lista I regulada bajo ley 17.818.

Abuso

La Morfina puede ocasionar posible abuso y dependencia.

Dependencia

Los receptores cerebrales y espinales pueden revelar tolerancia / dependencia independientemente, como una función de la dosis local.

Debe tenerse cuidado para prevenir una remoción en aquellos pacientes a los que se les ha dado narcóticos parenterales / orales cuando haya administración peridural o intratecal.

La remoción puede ocurrir después de una administración crónica peridural o intratecal, así también como el desarrollo de la tolerancia a la Morfina por estas vías.(ver Efectos no teratogenicos en Embarazo)

SOBREDOSIS:

La sobredosis se caracteriza por la depresión respiratoria con o sin depresión concomitante del SNC. Ya que el paro respiratorio puede derivar ya sea a través de la depresión directa del centro respiratorio o como resultado de hipoxia, debe darse atención primaria al establecimiento de intercambio respiratorio adecuado mediante la provisión de una vía respiratoria accesible e institución de ventilación asistida o controlada. El antagonista narcótico la Naloxona clorhidrato, es un antídoto específico.

La Naloxona clorhidrato debe administrarse por vía intravenosa simultáneamente con la resucitación respiratoria.

Como la duración del efecto de la Naloxona es considerablemente mas corto que aquel de la Morfina administrada por vía peridural o intratecal, va a ser necesaria una administración repetida. Los pacientes deben ser observados muy de cerca debido a que pueden llegar a manifestar renarcotización.

NOTA: la depresión respiratoria puede retrasarse en comenzar hasta 24hs después de la administración por vía peridural o intratecal. En condiciones dolorosas el trastorno del efecto narcótico puede resultar en un comienzo de dolor agudo y liberación de catecolaminas.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
C.U.I.T. 20.4002632-3
M.N. 1472 CAP FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M.N. 14780
DIRECTOR TÉCNICO

5477



Una administración cuidadosa de Naxolona puede permitir que se reviertan los efectos colaterales sin afectar la analgesia. La administración parenteral de narcóticos en pacientes a los que se les da Morfina por vía peridural o intratecal puede terminar en sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654- 6648/4658-7777

PRECAUCIONES FARMACEUTICAS: CONSERVACION:

Proteger de la luz. Conservar a temperatura ambiente controlada. 15° a 30° C (59° a 86° F) hasta que se vaya a utilizar. El DURAMORPH no contiene conservadores.

DESCARTAR CUALQUIER REMANENTE DE LA SOLUCION. NO AUTOCLAVAR. NO CONGELAR.

NO UTILIZAR LA INYECCIÓN SI ES DE COLOR AMARILLA OSCURA O SI ESTA COLOREADA, O SI CONTIENE UN PRECIPITADO.

PRESENTACIONES:

Presentación de 0,1 mg/ml: envases de 1, 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas por 1 ml. USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social
Certificado N: 38.980

DIRECCIÓN TÉCNICA: DR. ROBERTO GABANI, FARMACÉUTICO.

Fecha última revisión: 05/2015

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.

Thames 372 (C1414DHC). Buenos Aires. Argentina

Tel.: (54)(11) 4855-4153/6721/854-6577

Atención a profesionales Fax: (54) (11) 4856-0838

Planta: Perito Moreno 1302. Francisco Álvarez, Moreno. Pcia de Buenos Aires.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE
C.M.T. 30.5002632-3
C.S. 372 - CAP. FED.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.
Dr. ROBERTO C. E. GABANI
M.N. 14780
DIRECTOR TÉCNICO