

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oramorph 10 mg/5 ml soluzione orale

Oramorph 30 mg/5 ml soluzione orale

Oramorph 100 mg/5 ml soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Oramorph 10 mg/5 ml soluzione orale

1 contenitore monodose da 5 ml di soluzione orale contiene: morfina solfato 10 mg (0.2%)

Oramorph 30 mg/5 ml soluzione orale

1 contenitore monodose da 5 ml di soluzione orale contiene: morfina solfato 30 mg (0.6%)

Oramorph 100 mg/5 ml soluzione orale

1 contenitore monodose da 5 ml di soluzione orale contiene: morfina solfato 100 mg (2%)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

1

1

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Dolori cronici intensi e/o resistenti agli altri antidolorifici, in particolare dolori di origine cancerosa.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Adulti:* la dose iniziale è di 10-20 mg (1-2 contenitori monodose da 10 mg). La dose può essere aumentata su consiglio medico in base all'intensità del dolore ed ai precedenti trattamenti con analgesici del paziente, usando Oramorph 30 mg/5 ml soluzione orale, contenitore monodose 5 ml o Oramorph 100 mg/5 ml soluzione orale contenitore monodose 5 ml.

*Bambini tra i 6 e i 12 anni:* la dose massima è di 5-10 mg (1/2-1 contenitore monodose da 10 mg) ogni 4 ore.

La soluzione può essere diluita in acqua o altre bevande analcoliche immediatamente prima della somministrazione.

In pazienti anziani e debilitati può essere appropriata una riduzione della dose.

La durata del trattamento è necessariamente variabile in rapporto all'intensità della sintomatologia dolorosa ed al tipo di patologia.

Quando i pazienti passano da una diversa preparazione a base di morfina ad Oramorph, è opportuna una ridefinizione del dosaggio.

La morfina solfato somministrata per via orale è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, tuttavia, quando Oramorph viene sostituito alla morfina iniettabile, è solitamente necessario un aumento dal 50% al 100% del dosaggio per raggiungere il medesimo livello analgesico.

### **Interruzione della terapia**

Una sindrome da astinenza può essere accelerata se la somministrazione di oppioidi viene improvvisamente interrotta. Pertanto la dose deve essere gradualmente ridotta prima dell'interruzione.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'ipersensibilità verso la morfina è caratterizzata da rossore al viso, prurito e broncospasmo (la somministrazione potrebbe causare la comparsa di reazioni anafilattiche)
- In tutte le forme di addome acuto e ileo paralitico
- Nei bambini al di sotto dei 6 anni (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione)
- Nella depressione respiratoria
- Nell'insufficienza respiratoria e nell'insufficienza epatocellulare grave
- Negli attacchi di asma bronchiale
- In caso di scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone
- Nei traumatismi cranici e in caso di ipertensione endocranica
- Dopo interventi chirurgici delle vie biliari
- Negli stati convulsivi
- Nell'epilessia non controllata
- Nell'alcolismo acuto e nel delirium tremens
- Negli stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti, ecc. (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)

- In associazione con IMAO, incluso il furazolidone, o dopo meno di 2-3 settimane dalla sospensione del precedente trattamento (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)

- In caso di trattamento con Naltrexone

Oramorph è altresì generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Avvertenze speciali

Oramorph per il suo effetto analgesico e per la sua azione sul livello di coscienza, sul diametro pupillare e sulla dinamica respiratoria, può rendere difficile la valutazione clinica del paziente ed ostacolare la diagnosi di quadri addominali acuti.

##### ***Dipendenza e sindrome da sospensione (astinenza)***

L'uso di analgesici oppioidi può essere associato allo sviluppo di dipendenza fisica e/o psicologica o tolleranza. Il rischio aumenta con il tempo di utilizzo del farmaco e con dosi più elevate. I sintomi possono essere ridotti al minimo con aggiustamenti della dose o della forma di dosaggio e con la graduale sospensione della morfina. Per i singoli sintomi vedere il paragrafo 4.8.

La *tolleranza* è la condizione per cui per raggiungere il medesimo livello di analgesia il paziente necessita di dosi maggiori di morfina e ad intervalli di somministrazione più frequenti. La tolleranza alla maggior parte degli effetti della morfina si sviluppa normalmente in 2-3 settimane di terapia alle dosi medie, più velocemente se vengono impiegate dosi maggiori. Dopo la sospensione del trattamento il fenomeno si attenua e scompare entro 2 settimane.

La *dipendenza* da morfina può essere sia fisica che psicologica ed è una condizione che si instaura con la somministrazione ripetuta del farmaco. È caratterizzata da un bisogno invincibile di continuare ad assumere il farmaco o altra sostanza con proprietà simili e si può sviluppare dopo un trattamento di 1 o 2 settimane alle dosi terapeutiche.

Una brusca interruzione dell'assunzione di morfina da parte di un paziente che ha sviluppato dipendenza fisica comporta una sindrome da *astinenza*, la cui gravità dipende dal soggetto,

dalla dose assunta, dalla frequenza di somministrazione e dalla durata del trattamento. I sintomi da astinenza si manifestano di solito entro poche ore, raggiungendo l'intensità massima entro 36-72 ore, poi diminuiscono gradualmente. I sintomi includono: sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, starnuti, orripilazione, tremore muscolare, cefalea, debolezza, sudorazione, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno o insonnia, irrequietezza, agitazione, anoressia, nausea, vomito, perdita di peso, diarrea, disidratazione, dolori ossei, crampi addominali e muscolari, tachicardia, tachipnea, ipertensione, aumento della temperatura corporea e disturbi vasomotori.

In assenza di trattamento i sintomi da astinenza più evidenti scompaiono in 5-14 giorni. Per tale motivo Oramorph non deve essere utilizzato negli stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o nei pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.

La morfina ha un potenziale di abuso simile ad altri oppioidi agonisti forti e deve essere usata con particolare cautela nei pazienti con anamnesi di abuso di alcol o di farmaci.

#### ***Sindrome toracica acuta (ACS) in pazienti affetti da anemia falciforme (SCD)***

A causa di una possibile associazione tra ACS e l'uso di morfina nei pazienti affetti da SCD trattati con morfina durante una crisi vaso-occlusiva, è necessario uno stretto monitoraggio dei sintomi dell'ACS.

#### ***Insufficienza surrenalica***

Gli analgesici oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi di insufficienza surrenalica possono includere ad es. nausea, vomito, perdita di appetito, affaticamento, debolezza, capogiro o pressione arteriosa bassa.

#### ***Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina***

L'uso a lungo termine di analgesici oppioidi può essere associato a una diminuzione dei livelli degli ormoni sessuali e a un aumento della prolattina. I sintomi includono libido diminuita, impotenza o amenorrea.

#### ***Iperalgesia***

L'iperalgesia che non risponde a un ulteriore aumento della dose di morfina può verificarsi in particolare a dosi elevate. Può essere necessaria una riduzione della dose di morfina o una sostituzione dell'oppioide.

### Precauzioni d'impiego

La morfina deve essere somministrata con cautela nei soggetti anziani e molto anziani o debilitati (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed in pazienti affetti da:

- affezioni organico-cerebrali
- insufficienza respiratoria e affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e in caso di ridotta riserva ventilatoria (come, ad esempio, in caso di cifoscoliosi ed obesità)
- coliche renali e biliari
- ipertrofia prostatica
- mixedema e ipertiroidismo
- epatite acuta ed epatopatie acute
- affezioni renali (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed epatiche croniche
- insufficienza adrenocorticale
- shock e stati ipotensivi gravi
- rallentamento del transito gastrointestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo
- assuefazione agli oppioidi
- affezioni cardiovascolari ed aritmie cardiache

ed inoltre:

- in seguito a chirurgia dei dotti urinari

### Rischi derivanti dall'uso concomitante di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci analoghi correlati

L'uso concomitante di ORAMORPH e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere ORAMORPH in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione

respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi si occupa di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Terapia antiplastrinica con inibitore del recettore P2Y12 per via orale

Durante il primo giorno di trattamento concomitante con inibitore del recettore P2Y12 e morfina, si è osservata un'efficacia ridotta del trattamento con inibitore del recettore P2Y12 (vedere paragrafo 4.5).

Le concentrazioni plasmatiche di morfina possono essere ridotte dalla rifampicina. L'effetto analgesico della morfina deve essere monitorato e le dosi di morfina aggiustate durante e dopo il trattamento con rifampicina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La somministrazione contemporanea di morfina ed altri agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, quali altri morfiniti (antalgici, antitussivi e farmaci sostitutivi), antidepressivi triciclici, neurolettici (tra cui le fenotiazine), barbiturici, benzodiazepine ed altri ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (ad esempio il meprobamato), ipnotici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antistaminici H1 sedativi, antipertensivi centrali, baclofen, talidomide ed alcool può potenziare gli effetti indesiderati della morfina, e, in particolare, quello di inibizione della funzione respiratoria. I farmaci che inibiscono il sistema del citocromo-P<sub>450</sub>, come ad esempio la cimetidina, comportano un rallentamento nella degradazione della morfina, determinandone un aumento della concentrazione plasmatica.

La morfina può potenziare gli effetti degli agenti di blocco neuromuscolare e dei miorellassanti in genere, del dicumarolo e degli altri anticoagulanti orali.

L'azione dei diuretici può essere ridotta.

#### **Medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati**

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali quali le benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto

depressivo addittivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

### **Associazioni controindicate**

#### **- Farmaci inibitori delle Monoaminoossidasi**

A causa dell'inibizione del Sistema Nervoso Centrale, la co-somministrazione può provocare ipotensione e depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

#### **- Naltrexone**

In caso di co-somministrazione il paziente può risultare insensibile all'effetto antalgico della morfina.

### **Associazioni sconsigliate**

#### **- Alcool**

L'alcool incrementa l'effetto sedativo della morfina. L'alterazione della vigilanza può rendere pericolosi la guida e l'uso di macchine. L'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool è sconsigliata.

### **Associazioni che richiedono particolari precauzioni d'impiego**

#### **- Rifampicina**

La co-somministrazione causa una diminuzione della concentrazione e dell'attività della morfina e del suo metabolita attivo. Durante e al termine della terapia con rifampicina, occorre tenere sotto osservazione il paziente, ed eventualmente procedere ad una modifica della posologia della morfina.

#### **- Cimetidina e altri farmaci inibitori del sistema del citocromo-P<sub>450</sub>**

Tali farmaci comportano un rallentamento nella degradazione della morfina, determinandone un aumento della concentrazione plasmatica.

#### **- Inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>**

In pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con morfina è stata osservata un'esposizione ritardata e ridotta alla terapia antiplastrinica con inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> per via orale. Questa interazione può essere correlata alla ridotta motilità gastrointestinale e si applica ad

altri oppioidi. La rilevanza clinica non è nota, ma i dati indicano il potenziale di efficacia ridotta dell'inibitore del recettore P2Y12 nei pazienti in cui sono co-somministrati morfina e un inibitore del recettore P2Y12 (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, in cui il trattamento con morfina non può essere sospeso e una rapida inibizione del P2Y12 è ritenuta cruciale, può essere preso in considerazione un trattamento con un inibitore parenterale del recettore P2Y12.

#### **Associazioni da tenere in considerazione**

- **Altri analgesici morfiniti agonisti** (alfentanil, codeina, dextromoramide, dextropropossifene, diidrocodeina, fentanil, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo)
- **Antitussivi morfino-simili** (dextrometorfano, noscapina, folcodina)
- **Antitussivi morfiniti** (codeina, etilmorfina)
- **Barbiturici**
- **Altri farmaci sedativi (neurolettici, antidepressivi sedativi, miorilassanti, antistaminici H1 sedativi)**

La co-somministrazione può causare un incremento della depressione centrale, con aumentato rischio di alterazione dello stato di vigilanza, che può rendere pericolosa la guida e l'uso di macchinari.

- **Anticoagulanti orali (tra cui il dicumarolo)**

La morfina può potenziarne gli effetti.

- **Diuretici**

L'azione diuretica può risultare ridotta.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Fertilità*

Studi su animali hanno dimostrato che la morfina può ridurre la fertilità (vedere il paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

#### *Gravidanza*

La sicurezza dell'impiego di Oramorph durante la gravidanza non è accertata. L'uso del prodotto, come di tutti gli analgesici stupefacenti è sconsigliabile in gravidanza, in quanto può provocare depressione respiratoria e sindrome da astinenza nel neonato. In ogni caso la somministrazione deve essere evitata nei parti prematuri o durante la seconda fase del travaglio, quando la dilatazione del collo uterino raggiunge i 4-5 centimetri.

I neonati le cui madri hanno ricevuto analgesici oppioidi durante la gravidanza devono essere monitorati per i segni di sindrome da sospensione (astinenza) neonatale. Il trattamento può includere una terapia oppioide e di supporto.

#### *Allattamento*

I sali di morfina sono escreti nel latte materno. Pertanto, nelle donne che allattano occorre un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e decidere sull'opportunità di somministrare il farmaco rinunciando a nutrire al seno il lattante o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

Anche quando somministrato come prescritto, Oramorph può influenzare il grado di reazione in modo tale da compromettere la capacità di guidare e usare macchinari.

Tali effetti possono essere più marcati se il prodotto è assunto in combinazione con alcool o altri farmaci sedativi (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più frequenti all'inizio del trattamento sono: sonnolenza, confusione, nausea e vomito. Sono solitamente transitori, per cui una loro persistenza deve far sospettare una causa associata oppure un sovradosaggio. La costipazione invece non diminuisce con il

procedere del trattamento. Tutti questi effetti indesiderati sono prevedibili e necessitano un adeguato trattamento.

Il prodotto anche a dosi terapeutiche determina depressione respiratoria ed in minor misura depressione circolatoria. La depressione respiratoria è, in genere, di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria: tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari come la formazione di aree di atelectasia.

Comunque, a seguito di somministrazione orale o parenterale di analgesico-narcotici, è stata segnalata la comparsa di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.

In caso di sospensione improvvisa della terapia, può comparire una sindrome di astinenza (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Gli effetti indesiderati segnalati sono i seguenti:

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi
Patologie cardiache e del sistema vascolare	Bradycardia, lipotimia, sincope, depressione circolatoria (seppure in minor misura a quella respiratoria) ed ipotensione, più marcata in caso di ipovolemia
Patologie del sistema nervoso	Depressione respiratoria, depressione circolatoria, arresto respiratorio, collasso, miosi, disturbi visivi, cefalea, vertigini, aumento della pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo, eccitazione, insonnia, irritabilità, agitazione, euforia e disforia, sedazione, astenia e mioclonio (soprattutto negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale, in caso di sovradosaggio o di aumento troppo rapido della dose).  Allodinia, iperalgesia (vedere paragrafo 4.4.)  Iperidrosi
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, stipsi, bocca secca
Patologie renali e delle vie urinarie	Oliguria e ritenzione urinaria, più grave in caso di concomitante patologia stenotomica uretroprostatica

Patologie a carico della cute e del tessuto sottocutaneo	Rossore del volto, del collo e delle regioni superiori del torace, prurito, orticaria e altre eruzioni cutanee, sudorazione
Patologie del sistema endocrino	Aumento dell'ipercrescenza della vasopressina e riduzione dell'ormone adrenocorticotropo, dell'ormone tireotropo, del 17-idrossi e 17-chetocorticosteroide
Patologie epatobiliari	Spasmi delle vie biliari, con aumento transitorio dell'amilasi e della lipasi nel plasma
Disturbi psichiatrici	Depressione del tono dell'umore, ottundimento mentale e stati di indifferenza e, soprattutto nei soggetti anziani, incubi ed allucinazioni.  Umore disforico, ansia.  Dipendenza.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome di sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso

#### **Descrizione di reazioni avverse selezionate:**

##### Farmacodipendenza e sindrome da sospensione (astinenza)

L'uso di analgesici oppioidi può essere associato allo sviluppo di dipendenza fisica e/o psicologica o tolleranza. Una sindrome da astinenza può essere accelerata quando la somministrazione di oppioidi viene improvvisamente interrotta o vengono somministrati antagonisti oppioidi, oppure può talora verificarsi tra una dose e l'altra. Per la gestione, vedere 4.4.

I sintomi dell'astinenza fisiologica includono: dolori muscolari, tremori, sindrome delle gambe senza riposo, diarrea, colica addominale, nausea, sintomi simil-influenzali, tachicardia e midriasi. I sintomi psicologici includono umore disforico, ansia e irritabilità.

Nella dipendenza da sostanze, sovente è coinvolto il "desiderio intenso di farmaco".

##### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

## 4.9 Sovradosaggio

### *Sintomi*

I segni di sovradosaggio e di tossicità da morfina sono:

- Miosi,
- Depressione respiratoria e ipotensione.

Nei casi più gravi possono verificarsi insufficienza circolatoria e coma profondo.

A causa dell'insufficienza respiratoria può verificarsi il decesso.

- Polmonite da aspirazione.

### *Terapia*

Il trattamento in caso di sovradosaggio da morfina consiste in misure generali di supporto, unitamente alla somministrazione di 400 µg di naloxone per via endovenosa. Tale trattamento può essere ripetuto ad intervalli di 2-3 minuti, se necessario, o sostituito da un'infusione di 2 mg in 500 ml di soluzione salina normale o al 5% di destrosio (5 µg/ml). Lo stomaco va svuotato e si deve utilizzare allo scopo una soluzione acquosa allo 0,02% di potassio permanganato.

Può rendersi necessaria la respirazione artificiale. I livelli di fluidi e di elettroliti devono essere mantenuti entro i valori normali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici oppioidi

Codice ATC: N02AA01

La morfina è un oppioide agonista puro, derivato naturale del lattice del *Papaver somniferum*, selettiva per i recettori  $\mu$ . Gli effetti derivano dalla capacità di mimare l'azione di ligandi endogeni quali encefaline, dinorfine e beta-endorfine.

La morfina si lega a recettori specifici situati a vari livelli del sistema nervoso centrale e in diversi organi periferici. L'interazione della morfina con i recettori del sistema nervoso centrale allevia la sensazione di dolore e migliora la reazione psicologica del soggetto al dolore.

*Azione sul sistema nervoso centrale.* La morfina è dotata di azione analgesica; agisce sul comportamento psicomotorio: a seconda delle dosi, provoca sedazione ( $> 10$  mg) o talvolta eccitazione ( $< 10$  mg).

A dosi elevate, superiori alle dosi analgesiche, provoca sonnolenza e sonno.

Esercita un'azione psicodislettica, caratterizzata dall'insorgere di uno stato euforico o meglio disforico. Si tratta di una sostanza che induce tossicomania e provoca fenomeni di tolleranza e dipendenza fisica e psichica.

Sui centri respiratori, la morfina esercita, a partire dalla dose terapeutica, un'azione depressiva. Deprime i centri della tosse e agisce sul centro del vomito (a dosi moderate e nei soggetti che non hanno mai assunto morfina, ha un effetto emetico; a dosi più forti e con somministrazioni ripetute, esercita un'azione antiemetica).

Infine, la morfina provoca una miosi di origine centrale che costituisce un sintomo di intossicazione cronica.

*Azione sulla muscolatura liscia.* La morfina diminuisce il tono e il peristaltismo delle fibre longitudinali e aumenta il tono delle fibre circolari, il che determina uno spasmo degli sfinteri (piloro, valvola ileocecale, sfintere anale, sfintere d'Oddi, sfintere vescicale). Tale azione si traduce clinicamente in fenomeni di stitichezza, in un aumento della pressione nei canali biliari, nella comparsa di spasmi a livello delle vie urinarie.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale la morfina solfato è prontamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Si distribuisce in tutto l'organismo e principalmente nei reni, nel fegato, nei polmoni e nella milza, raggiungendo invece concentrazioni inferiori nei muscoli e nel

cervello. La morfina attraversa la placenta per diffusione e tracce del farmaco sono rilevabili nel latte materno.

Poichè il principio attivo subisce una significativa metabolizzazione epatica (first pass effect), la biodisponibilità sistemica è del 25% circa (range 15-49%). La metabolizzazione della morfina consiste principalmente nella coniugazione a derivati glucuronici in posizione 3 e 6. La sostanza è metabolizzata in minore entità mediante N-demetilazione e O-metilazione. Circa il 10% della dose di morfina è escreto per via fecale. Il rimanente è escreto nelle urine, principalmente nella forma coniugata. Circa il 90% di una dose singola di morfina è escreto in 24 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

DL<sub>50</sub> nel topo per os: 650 mg/kg; nel ratto per os: 460 mg/kg; nella cavia per os: 1000 mg/kg.

Nei ratti maschi sono stati segnalati ridotta fertilità e danno cromosomico nei gameti.

Nell'uomo la tossicità della morfina è stata studiata nei casi di sovradosaggio, ma a causa della grande variabilità individuale nella sensibilità agli oppiacei è difficile determinare l'esatta dose tossica o letale. La presenza di tolleranza diminuisce gli effetti tossici della morfina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Disodio edetato

Acido citrico

Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore monodose da 5 ml in polietilene. Confezioni da 20 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione**

Staccare il contenitore monodose dallo strip e aprirlo torcendo con forza l'apice.

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. – Strada Statale 67 Fraz. Granatieri, Scandicci (FI)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

10 mg/5 ml soluzione orale, 20 contenitori monodose: 031507039

30 mg/5 ml soluzione orale, 20 contenitori monodose: 031507041

100 mg/5 ml soluzione orale, 20 contenitori monodose: 031507054

16

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11.12.1998/11.12.2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oramorph 2 mg/ml sciroppo

Oramorph 20 mg/ml soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sciroppo contiene: morfina solfato 2 mg

(2,5-5,0-10,0 ml di sciroppo contengono rispettivamente 5-10-20 mg di morfina solfato).

1 ml di soluzione orale contiene: morfina solfato 20 mg

(0,25-0,5-1,0 ml di soluzione orale contengono rispettivamente 5-10-20 mg di morfina solfato; 4-8-16 gocce contengono rispettivamente 5-10-20 mg di morfina solfato).

#### **Eccipienti con effetti noti:**

Sciroppo: saccarosio, sciroppo di glucosio, metilparabene, propilparabene, alcool etilico

Soluzione orale: sodio benzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Sciroppo

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolori cronici intensi e/o resistenti agli altri antidolorifici, in particolare dolori di origine cancerosa.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Soluzione orale

*Adulti:*

La dose iniziale è di 10-20 mg ogni 4 ore, corrispondente a 0,5–1 ml o 8-16 gocce.

*Bambini:*

*Bambini tra i 6 e i 12 anni:* la dose massima è di 5-10 mg ogni 4 ore  
(pari a 0,25–0,5 ml oppure a 4-8 gocce)

*Bambini tra 1 e i 5 anni:* la dose massima è di 5 mg ogni 4 ore  
(pari a 0,25 ml oppure a 4 gocce)

Si sconsiglia l'impiego nei bambini di età inferiore a 1 anno.

##### Sciroppo

*Adulti:*

19

La dose consigliata è di 10-20 mg (5-10 ml) ogni 4 ore.

*Bambini:*

*Bambini tra i 6 e i 12 anni:* La dose massima è di 5-10 mg (2,5-5 ml) ogni 4 ore

*Bambini tra 1 e 5 anni:* La dose massima è di 5 mg (2,5 ml) ogni 4 ore

Si sconsiglia l'impiego nei bambini di età inferiore a 1 anno.

La dose può essere aumentata su consiglio medico in base all'intensità del dolore ed a precedenti trattamenti con analgesici.

In pazienti anziani e debilitati può essere appropriata una riduzione della dose.

La durata del trattamento è necessariamente variabile in rapporto all'intensità della sintomatologia dolorosa ed al tipo di patologia.

Quando i pazienti passano da una diversa preparazione a base di morfina ad Oramorph, è opportuna una ridefinizione del dosaggio.

La morfina solfato somministrata per via orale è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, tuttavia, quando Oramorph viene sostituito alla morfina iniettabile, è solitamente necessario un aumento dal 50% al 100% del dosaggio per raggiungere il medesimo livello analgesico.

### **Interruzione della terapia**

Una sindrome da astinenza può essere accelerata se la somministrazione di oppioidi viene improvvisamente interrotta. Pertanto la dose deve essere gradualmente ridotta prima dell'interruzione.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'ipersensibilità verso la morfina è

caratterizzata da rossore al viso, prurito e broncospasmo (la somministrazione potrebbe causare la comparsa di reazioni anafilattiche)

- In tutte le forme di addome acuto e ileo paralitico
- Nei bambini al di sotto di 1 anno (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione)
- Nella depressione respiratoria
- Nell'insufficienza respiratoria e nell'insufficienza epatocellulare grave
- Negli attacchi di asma bronchiale
- In caso di scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone
- Nei traumatismi cranici e in caso di ipertensione endocranica
- Dopo interventi chirurgici delle vie biliari
- Negli stati convulsivi
- Nell'epilessia non controllata
- Nell'alcolismo acuto e nel delirium tremens
- Negli stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti, ecc. (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)
- In associazione con IMAO, incluso il furazolidone, o dopo meno di 2-3 settimane dalla sospensione del precedente trattamento (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)
- In caso di trattamento con Naltrexone

Oramorph è altresì generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Avvertenze speciali

Oramorph per il suo effetto analgesico e per la sua azione sul livello di coscienza, sul diametro pupillare e sulla dinamica respiratoria, può rendere difficile la valutazione clinica del paziente ed ostacolare la diagnosi di quadri addominali acuti.

##### ***Dipendenza e sindrome da sospensione (astinenza)***

L'uso di analgesici oppioidi può essere associato allo sviluppo di dipendenza fisica e/o psicologica o tolleranza. Il rischio aumenta con il tempo di utilizzo del farmaco e con dosi più elevate. I sintomi possono essere ridotti al minimo con aggiustamenti della dose o della forma di dosaggio e con la graduale sospensione della morfina. Per i singoli sintomi vedere il paragrafo 4.8.

La *tolleranza* è la condizione per cui per raggiungere il medesimo livello di analgesia il paziente necessita di dosi maggiori di morfina e ad intervalli di somministrazione più frequenti. La tolleranza alla maggior parte degli effetti della morfina si sviluppa normalmente in 2-3 settimane di terapia alle dosi medie, più velocemente se vengono impiegate dosi maggiori. Dopo la sospensione del trattamento il fenomeno si attenua e scompare entro 2 settimane.

La *dipendenza* da morfina può essere sia fisica che psicologica ed è una condizione che si instaura con la somministrazione ripetuta del farmaco. È caratterizzata da un bisogno invincibile di continuare ad assumere il farmaco o altra sostanza con proprietà simili e si può sviluppare dopo un trattamento di 1 o 2 settimane alle dosi terapeutiche.

Una brusca interruzione dell'assunzione di morfina da parte di un paziente che ha sviluppato dipendenza fisica comporta una sindrome da *astinenza*, la cui gravità dipende dal soggetto, dalla dose assunta, dalla frequenza di somministrazione e dalla durata del trattamento. I sintomi da astinenza si manifestano di solito entro poche ore, raggiungendo l'intensità massima entro 36-72 ore, poi diminuiscono gradualmente. I sintomi includono: sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, starnuti, orripilazione, tremore muscolare, cefalea, debolezza, sudorazione, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno o insonnia, irrequietezza, agitazione, anoressia, nausea, vomito, perdita di peso, diarrea, disidratazione, dolori ossei, crampi addominali e muscolari, tachicardia, tachipnea, ipertensione, aumento della temperatura corporea e disturbi vasomotori.

In assenza di trattamento i sintomi da astinenza più evidenti scompaiono in 5-14 giorni. Per tale motivo Oramorph non deve essere utilizzato negli stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o nei pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.

La morfina ha un potenziale di abuso simile ad altri oppioidi agonisti forti e deve essere usata con particolare cautela nei pazienti con anamnesi di abuso di alcol o di farmaci.

### ***Sindrome toracica acuta (ACS) in pazienti affetti da anemia falciforme (SCD)***

A causa di una possibile associazione tra ACS e l'uso di morfina nei pazienti affetti da SCD trattati con morfina durante una crisi vaso-occlusiva, è necessario uno stretto monitoraggio dei sintomi dell'ACS.

### ***Insufficienza surrenalica***

Gli analgesici oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi di insufficienza surrenalica possono includere ad es. nausea, vomito, perdita di appetito, affaticamento, debolezza, capogiro o pressione arteriosa bassa.

### ***Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina***

L'uso a lungo termine di analgesici oppioidi può essere associato a una diminuzione dei livelli degli ormoni sessuali e a un aumento della prolattina. I sintomi includono libido diminuita, impotenza o amenorrea.

### ***Iperalgesia***

L'iperlgesia che non risponde a un ulteriore aumento della dose di morfina può verificarsi in particolare a dosi elevate. Può essere necessaria una riduzione della dose di morfina o una sostituzione dell'oppioide.

### **Precauzioni d'impiego**

La morfina deve essere somministrata con cautela nei soggetti anziani e molto anziani o debilitati (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed in pazienti affetti da:

- affezioni organico-cerebrali
- insufficienza respiratoria e affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e in caso di ridotta riserva ventilatoria (come, ad esempio, in caso di cifoscoliosi ed obesità)
- coliche renali e biliari
- ipertrofia prostatica
- mixedema e ipertiroidismo
- epatite acuta ed epatopatie acute
- affezioni renali (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed epatiche

croniche

- insufficienza adrenocorticale
  - shock e stati ipotensivi gravi
  - rallentamento del transito gastrointestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo
  - assuefazione agli oppioidi
  - affezioni cardiovascolari ed aritmie cardiache
- ed inoltre:
- in seguito a chirurgia dei dotti urinari

#### Rischi derivanti dall'uso concomitante di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci analoghi correlati

L'uso concomitante di ORAMORPH e medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati ad esse, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere ORAMORPH in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi si occupa di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Terapia antiplastrinica con inibitore del recettore P2Y12 per via orale

Durante il primo giorno di trattamento concomitante con inibitore del recettore P2Y12 e morfina, si è osservata un'efficacia ridotta del trattamento con inibitore del recettore P2Y12 (vedere paragrafo 4.5).

Le concentrazioni plasmatiche di morfina possono essere ridotte dalla rifampicina. L'effetto analgesico della morfina deve essere monitorato e le dosi di morfina aggiustate durante e dopo il trattamento con rifampicina.

**Oramorph 2 mg/ml sciroppo contiene glucosio e saccarosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere il medicinale.

Può essere dannoso per i denti.

**Oramorph 2 mg/ml sciroppo contiene metilparabene e propilparabene:** i para-idrossibenzoati possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

**Oramorph 2 mg/ml sciroppo contiene 80 mg di etanolo (alcol) per ml,** corrispondente all'8% peso/volume, equivalenti a 10 ml di birra o 4 ml di vino per una dose da 5 ml.

La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento"), nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

**Oramorph 20 mg/ml soluzione orale contiene sodio benzoato.**

Il sodio benzoato può aumentare l'ittero nei neonati fino a 4 settimane di età.

L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La somministrazione contemporanea di morfina ed altri agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, quali altri morfiniti (antalgici, antitussivi e farmaci sostitutivi),

antidepressivi triciclici, neurolettici (tra cui le fenotiazine), barbiturici, benzodiazepine ed altri ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (ad esempio il meprobamato), ipnotici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antistaminici H1 sedativi, antipertensivi centrali, baclofen, talidomide ed alcool può potenziare gli effetti indesiderati della morfina e, in particolare, quello di inibizione della funzione respiratoria. I farmaci che inibiscono il sistema del citocromo-P<sub>450</sub>, come ad esempio la cimetidina, comportano un rallentamento nella degradazione della morfina, determinandone un aumento della concentrazione plasmatica.

La morfina può potenziare gli effetti degli agenti di blocco neuromuscolare e dei miorilassanti in genere, del dicumarolo e degli altri anticoagulanti orali.

L'azione dei diuretici può essere ridotta.

### **Medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati**

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali quali le benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto depressivo addittivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

### **Associazioni controindicate**

#### **- Farmaci inibitori delle Monoaminoossidasi**

A causa dell'inibizione del Sistema Nervoso Centrale, la co-somministrazione può provocare ipotensione e depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

#### **- Naltrexone**

In caso di co-somministrazione il paziente può risultare insensibile all'effetto antalgico della morfina.

### **Associazioni sconsigliate**

#### **- Alcool**

L'alcool incrementa l'effetto sedativo della morfina. L'alterazione della vigilanza può rendere pericolosi la guida e l'uso di macchine. L'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool è sconsigliata.

### **Associazioni che richiedono particolari precauzioni d'impiego**

#### **- Rifampicina**

La co-somministrazione causa una diminuzione della concentrazione e dell'attività della morfina e del suo metabolita attivo. Durante e al termine della terapia con rifampicina, occorre tenere sotto osservazione il paziente, ed eventualmente procedere ad una modifica della posologia della morfina.

#### **- Cimetidina e altri farmaci inibitori del sistema del citocromo-P450**

Tali farmaci comportano un rallentamento nella degradazione della morfina, determinandone un aumento della concentrazione plasmatica.

#### **- Inibitore del recettore P2Y12**

In pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con morfina è stata osservata un'esposizione ritardata e ridotta alla terapia antiplastrinica con inibitore del recettore P2Y12 per via orale. Questa interazione può essere correlata alla ridotta motilità gastrointestinale e si applica ad altri oppioidi. La rilevanza clinica non è nota, ma i dati indicano il potenziale di efficacia ridotta dell'inibitore del recettore P2Y12 nei pazienti in cui sono co-somministrati morfina e un inibitore del recettore P2Y12 (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, in cui il trattamento con morfina non può essere sospeso e una rapida inibizione del P2Y12 è ritenuta cruciale, può essere preso in considerazione un trattamento con un inibitore parenterale del recettore P2Y12.

### **Associazioni da tenere in considerazione**

- **Altri analgesici morfiniti agonisti (alfentanil, codeina, dextromoramide, dextropropossifene, diidrocodeina, fentanil, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo)**

- **Antitussivi morfino-simili (dextrometorfano, noscapina, folcodina)**

- **Antitussivi morfiniti (codeina, etilmorfina)**

- **Barbiturici**

- **Altri farmaci sedativi (neurolettici, antidepressivi sedativi, miorilassanti, antistaminici H1 sedativi)**

La co-somministrazione può causare un incremento della depressione centrale, con aumentato rischio di alterazione dello stato di vigilanza, che può rendere pericolosa la guida e l'uso di macchinari.

- **Anticoagulanti orali (tra cui il dicumarolo)**

La morfina può potenziarne gli effetti.

- **Diuretici**

L'azione diuretica può risultare ridotta.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Fertilità*

Studi su animali hanno dimostrato che la morfina può ridurre la fertilità (vedere il paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

##### *Gravidanza*

La sicurezza dell'impiego di Oramorph durante la gravidanza non è accertata. L'uso del prodotto, come di tutti gli analgesici stupefacenti è sconsigliabile in gravidanza, in quanto può provocare depressione respiratoria e sindrome da astinenza nel neonato. In ogni caso la somministrazione deve essere evitata nei parti prematuri o durante la seconda fase del travaglio, quando la dilatazione del collo uterino raggiunge i 4-5 centimetri.

I neonati le cui madri hanno ricevuto analgesici oppioidi durante la gravidanza devono essere monitorati per i segni di sindrome da sospensione (astinenza) neonatale. Il trattamento può includere una terapia oppioide e di supporto.

##### *Allattamento*

I sali di morfina sono escreti nel latte materno. Pertanto, nelle donne che allattano occorre un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e decidere sull'opportunità di somministrare il farmaco rinunciando a nutrire al seno il lattante o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

Anche quando somministrato come prescritto, Oramorph può influenzare il grado di reazione in modo tale da compromettere la capacità di guidare e usare macchinari.

Tali effetti possono essere più marcati se il prodotto è assunto in combinazione con alcool o altri farmaci sedativi (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti all'inizio del trattamento sono: sonnolenza, confusione, nausea e vomito. Sono solitamente transitori, per cui una loro persistenza deve far sospettare una causa associata oppure un sovradosaggio. La costipazione invece non diminuisce con il procedere del trattamento. Tutti questi effetti indesiderati sono prevedibili e necessitano un adeguato trattamento.

Il prodotto anche a dosi terapeutiche determina depressione respiratoria ed in minor misura depressione circolatoria. La depressione respiratoria è, in genere, di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria: tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari come la formazione di aree di atelectasia.

Comunque, a seguito di somministrazione orale o parenterale di analgesico-narcotici, è stata segnalata la comparsa di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.

In caso di sospensione improvvisa della terapia, può comparire una sindrome di astinenza (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Gli effetti indesiderati segnalati sono i seguenti:

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi
Patologie cardiache e del sistema vascolare	Bradycardia, lipotimia, sincope, depressione circolatoria (seppure in minor misura a quella respiratoria) ed ipotensione, più marcata in caso di ipovolemia.
Patologie del sistema nervoso	Depressione respiratoria, depressione circolatoria, arresto respiratorio, collasso, miosi, disturbi visivi, cefalea, vertigini, aumento della

	<p>pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo, eccitazione, insonnia, irritabilità, agitazione, euforia e disforia, sedazione, astenia e mioclonio (soprattutto negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale, in caso di sovradosaggio o di aumento troppo rapido della dose).</p> <p>Allodinia, iperalgesia (vedere paragrafo 4.4.)</p> <p>Iperidrosi</p>
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, stipsi, bocca secca
Patologie renali e delle vie urinarie	Oliguria e ritenzione urinaria, più grave in caso di concomitante patologia stenosante uretroprostatica
Patologie a carico della cute e del tessuto sottocutaneo	Rossore del volto, del collo e delle regioni superiori del torace, prurito, orticaria e altre eruzioni cutanee, sudorazione

Patologie del sistema endocrino	Aumento dell'increzione della vasopressina e riduzione dell'ormone adrenocorticotropo, dell'ormone tireotropo, del 17-idrossi e 17-chetocorticosteroide
Patologie epatobiliari	Spasmi delle vie biliari, con aumento transitorio dell'amilasi e della lipasi nel plasma
Disturbi psichiatrici	Depressione del tono dell'umore, ottundimento mentale e stati di indifferenza e, soprattutto nei soggetti anziani, incubi ed allucinazioni.  Umore disforico, ansia.  Dipendenza.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome di sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso

### **Descrizione di reazioni avverse selezionate:**

#### **Farmacodipendenza e sindrome da sospensione (astinenza)**

L'uso di analgesici oppioidi può essere associato allo sviluppo di dipendenza fisica e/o psicologica o tolleranza. Una sindrome da astinenza può essere accelerata quando la somministrazione di oppioidi viene improvvisamente interrotta o vengono somministrati antagonisti oppioidi, oppure può talora verificarsi tra una dose e l'altra. Per la gestione, vedere 4.4.

I sintomi dell'astinenza fisiologica includono: dolori muscolari, tremori, sindrome delle gambe senza riposo, diarrea, colica addominale, nausea, sintomi simil-influenzali, tachicardia e midriasi. I sintomi psicologici includono umore disforico, ansia e irritabilità.

Nella dipendenza da sostanze, sovente è coinvolto il "desiderio intenso di farmaco".

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

## *Sintomi*

I segni di sovradosaggio e di tossicità da morfina sono:

- Miosi,
- Depressione respiratoria e ipotensione.

Nei casi più gravi possono verificarsi insufficienza circolatoria e coma profondo.

A causa dell'insufficienza respiratoria può verificarsi il decesso.

- Polmonite da aspirazione.

## *Terapia*

Il trattamento in caso di sovradosaggio da morfina consiste in misure generali di supporto, unitamente alla somministrazione di 400 µg di naloxone per via endovenosa. Tale trattamento può essere ripetuto ad intervalli di 2-3 minuti, se necessario, o sostituito da un'infusione di 2 mg in 500 ml di soluzione salina normale o al 5% di destrosio (5 µg/ml). Lo stomaco va svuotato e si deve utilizzare allo scopo una soluzione acquosa allo 0,02% di potassio permanganato.

Può rendersi necessaria la respirazione artificiale. I livelli di fluidi e di elettroliti devono essere mantenuti entro i valori normali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici oppioidi

Codice ATC: N02AA01

La morfina è un oppioide agonista puro, derivato naturale del lattice del *Papaver somniferum*, selettiva per i recettori  $\mu$ . Gli effetti derivano dalla capacità di mimare l'azione di ligandi endogeni quali encefaline, dinorfine e beta-endorfine.

La morfina si lega a recettori specifici situati a vari livelli del sistema nervoso centrale e in

diversi organi periferici. L'interazione della morfina con i recettori del sistema nervoso centrale allevia la sensazione di dolore e migliora la reazione psicologica del soggetto al dolore.

*Azione sul sistema nervoso centrale.* La morfina è dotata di azione analgesica; agisce sul comportamento psicomotorio: a seconda delle dosi, provoca sedazione (> 10 mg) o talvolta eccitazione (< 10 mg).

A dosi elevate, superiori alle dosi analgesiche, provoca sonnolenza e sonno.

Esercita un'azione psicomotoria, caratterizzata dall'insorgere di uno stato euforico o meglio disforico. Si tratta di una sostanza che induce tossicomania e provoca fenomeni di tolleranza e dipendenza fisica e psichica.

Sui centri respiratori, la morfina esercita, a partire dalla dose terapeutica, un'azione depressiva. Deprime i centri della tosse e agisce sul centro del vomito (a dosi moderate e nei soggetti che non hanno mai assunto morfina, ha un effetto emetico; a dosi più forti e con somministrazioni ripetute, esercita un'azione antiemetica).

Infine, la morfina provoca una miosi di origine centrale che costituisce un sintomo di intossicazione cronica.

*Azione sulla muscolatura liscia.* La morfina diminuisce il tono e il peristaltismo delle fibre longitudinali e aumenta il tono delle fibre circolari, il che determina uno spasmo degli sfinteri (piloro, valvola ileocecale, sfintere anale, sfintere d'Oddi, sfintere vescicale). Tale azione si traduce clinicamente in fenomeni di stitichezza, in un aumento della pressione nei canali biliari, nella comparsa di spasmi a livello delle vie urinarie.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale la morfina solfato è prontamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Si distribuisce in tutto l'organismo e principalmente nei reni, nel fegato, nei polmoni e nella milza, raggiungendo invece concentrazioni inferiori nei muscoli e nel cervello. La morfina attraversa la placenta per diffusione e tracce del farmaco sono rilevabili nel latte materno.

Poichè il principio attivo subisce una significativa metabolizzazione epatica (first pass effect), la biodisponibilità sistemica è del 25% circa (range 15-49%). La metabolizzazione della

morfina consiste principalmente nella coniugazione a derivati glucuronici in posizione 3 e 6. La sostanza è metabolizzata in minore entità mediante N-demetilazione e O-metilazione. Circa il 10% della dose di morfina è escreto per via fecale. Il rimanente è escreto nelle urine, principalmente nella forma coniugata. Circa il 90% di una dose singola di morfina è escreto in 24 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

DL<sub>50</sub> nel topo per os: 650 mg/kg; nel ratto per os: 460 mg/kg; nella cavia per os: 1000 mg/kg.

Nei ratti maschi sono stati segnalati ridotta fertilità e danno cromosomico nei gameti.

Nell'uomo la tossicità della morfina è stata studiata nei casi di sovradosaggio, ma a causa della grande variabilità individuale nella sensibilità agli oppiacei è difficile determinare l'esatta dose tossica o letale. La presenza di tolleranza diminuisce gli effetti tossici della morfina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Oramorph 2 mg/ml sciroppo*

Saccarosio

Sciroppo di glucosio

Metilparabene

Propilparabene

Alcool etilico

Acqua depurata

*Oramorph 20 mg/ml soluzione orale*

Disodio edetato

Sodio benzoato

Acido citrico

Acqua depurata

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Periodo di validità dopo l'apertura: 3 mesi.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Oramorph 2 mg/ml sciroppo

Flacone da 100 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con chiusura a prova di bambino in polietilene ad alta densità e adattatore per pipetta; pipetta dosatrice separata.

Flacone da 250 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con tappo in polipropilene a prova di bambino e bicchierino dosatore.

Flacone da 500 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con tappo in polipropilene a prova di bambino e bicchierino dosatore.

### Oramorph 20 mg/ml soluzione orale

Flacone da 20 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con contagocce integrato e tappo a prova di bambino.

35

Flacone da 30 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con contagocce graduato in PE

Flacone da 100 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con tappo a prova di bambino e pipetta dosatrice separata.

Flacone da 120 ml di vetro ambrato di classe idrolitica III con contagocce graduato in PE

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

La soluzione orale può essere diluita in acqua o succhi di frutta immediatamente prima della somministrazione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. – Strada Statale 67 Fraz. Granatieri, Scandicci (FI)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

2 mg/ml sciroppo flacone 100 ml:	031507015
2 mg/ml sciroppo flacone 250 ml:	031507066
2 mg/ml sciroppo flacone 500 ml:	031507078
20 mg/ml soluzione orale, flacone 120 ml:	031507027
20 mg/ml soluzione orale, flacone 30 ml:	031507080
20 mg/ml soluzione orale, flacone 100 ml con pipetta dosatrice:	031507092
20 mg/ml soluzione orale, flacone 20 ml con contagocce integrato:	031507104

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11.12.1998/11.12.2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**