

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MS CONTIN	10 mg compresse a rilascio prolungato
MS CONTIN	30 mg compresse a rilascio prolungato
MS CONTIN	60 mg compresse a rilascio prolungato
MS CONTIN	100 mg compresse a rilascio prolungato
MS CONTIN	200 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **MS Contin 10 mg**

1 compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Morfina solfato mg 10.

Eccipiente con effetti noti: lattosio

#### **MS Contin 30 mg**

1 compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Morfina solfato mg 30.

Eccipiente con effetti noti: lattosio

#### **MS Contin 60 mg**

1 compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Morfina solfato mg 60.

Eccipiente con effetti noti: lattosio

#### **MS Contin 100 mg**

1 compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Morfina solfato mg 100.

#### **MS Contin 200 mg**

1 compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Morfina solfato mg 200.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Remissione dei dolori prolungati, gravi e ribelli che richiedono l'uso prolungato di narcotici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

## Posologia

Due somministrazioni al giorno a distanza di 12 ore. Le compresse a rilascio prolungato di MS Contin devono essere ingerite intere, non suddivise in parti e non masticate. Il dosaggio deve essere adattato a ciascun paziente in funzione dell'intensità del dolore e della precedente terapia analgesica. Di norma il trattamento del dolore con MS Contin inizia con 1 o 2 compresse a rilascio prolungato di MS Contin 10 mg due volte al giorno, fatta eccezione per i soggetti anziani, debilitati, in cui la dose iniziale è inferiore.

L'aumento di intensità dei dolori o l'assuefazione alla morfina richiedono un aumento del dosaggio somministrando compresse a rilascio prolungato di MS Contin 10, 30, 60, 100 e 200 mg utilizzate da sole o in combinazione per ottenere l'effetto desiderato.

Il passaggio terapeutico da altri preparati di morfina per via orale al trattamento sostitutivo con MS Contin viene generalmente attuato mantenendo lo stesso dosaggio globale giornaliero di morfina suddiviso in due somministrazioni: una ogni 12 ore.

Nei pazienti ai quali viene somministrato MS Contin in sostituzione alla morfina per via parenterale, il dosaggio deve essere aumentato in modo da compensare la riduzione dell'effetto analgesico dovuto alla somministrazione per via orale. Generalmente è necessario incrementare il dosaggio dal 50% al 100% circa. In tutti i pazienti il dosaggio va adattato individualmente.

Dolore post operatorio:

- non è consigliata l'assunzione di MS Contin compresse a rilascio prolungato nelle prime 24 ore successive all'intervento (vedere Par. 4.3);

- in seguito viene suggerito, a giudizio del medico, il seguente schema posologico:

- a) MS Contin 20 mg ogni 12 ore per i pazienti di peso inferiore a 70 kg;
- b) MS Contin 30 mg ogni 12 ore per i pazienti di peso superiore a 70 kg.

Se necessario si possono effettuare somministrazioni supplementari di morfina per via parenterale, ponendo però particolare attenzione alla dose globale di morfina e tenendo presente l'effetto prolungato della morfina nella formulazione MS Contin .

Come per tutti i preparati a base di morfina, l'MS Contin deve essere impiegato con cautela, dopo gli interventi chirurgici, specie nei casi di addome acuto e dopo interventi di chirurgia addominale (vedere par. 4.3).

## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MS Contin nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite (vedere par. 4.4).

### 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**

I medicinali a base di morfina sono controindicati in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità verso ogni sale di morfina
- stati ostruttivi delle vie aeree ( asma bronchiale )
- Ileo paralitico
- Depressione respiratoria (vedere Par 4.4)
- Ritardato svuotamento gastrico, epatopatie acute, alcolismo acuto
- Aritmie cardiache, grave scompenso cardiaco destro, sospetto addome chirurgico
- aumentata pressione intracranica o cerebrospinale, grave depressione del SNC, traumatismi cranici, delirium tremens
- Contemporanea assunzione di inibitori delle monoamminoossidasi, ed entro due settimane dal trattamento con gli stessi (vedere Par. 4.5).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

- La morfina deve essere somministrata con attenzione e in dosi ridotte in pazienti con:
  - Apnee del sonno
  - Somministrazione concomitante di farmaci depressivi del SNC, inclusi sedativi quali le benzodiazepine o farmaci correlati.
  - Tolleranza, dipendenza fisica e sindrome d'astinenza (si veda sotto)
  - Dipendenza psicologica, profilo di abuso e storia di abuso di sostanze o alcool (si veda sotto)
  - Ipotensione con ipovolemia
  - Disturbi al tratto biliare
  - Pancreatiti
  - Ridotta funzionalità renale ed epatica
  - Costipazione.
  - grave malattia polmonare cronica ostruttiva
  - asma bronchiale grave
  - depressione respiratoria.
  - aumentata pressione intracranica

### **Depressione respiratoria**

Il rischio maggiore derivato da un eccesso di oppiacei è la depressione respiratoria.

Gli oppioidi possono causare disordini da apnee ostruttive del sonno inclusa l'apnea notturna centrale (CSA) e l'ipossiemia nel sonno. Gli oppioidi possono aumentare il rischio di CSA in maniera dipendente dalla dose in alcuni pazienti. Gli oppioidi possono aggravare condizioni pre-esistenti di apnee ostruttive del sonno (vedere par. 4.8). Nei pazienti che soffrono di CSA occorre considerare la diminuzione del dosaggio totale degli oppioidi.

### **Somministrazione concomitante di farmaci depressivi del SNC**

L'uso concomitante di MS Contin e farmaci depressivi del SNC, inclusi sedativi quali le

benzodiazepine o farmaci correlati può portare alla sedazione, alla depressione respiratoria, al coma e alla morte.

A causa del rischio, la prescrizione di questi medicinali sedativi in concomitanza a MS Contin deve essere riservata solo a quei pazienti per i quali non vi sono altri trattamenti alternativi possibili. Se si decide di prescrivere medicinali sedativi in concomitanza ad oppioidi, deve essere utilizzata la più bassa dose efficace e per la minor durata possibile.

I pazienti dovranno essere monitorati attentamente rispetto alla comparsa di segni e sintomi di sonnolenza e difficoltà respiratoria. E' inoltre fortemente raccomandato informare i pazienti e i loro familiari di prestare attenzione a tali segni e 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).

### **Tolleranza, dipendenza fisica e sindrome d'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. Il paziente può sviluppare tolleranza al farmaco attraverso l'uso cronico e richiedere progressivamente dosi più elevate per mantenere il controllo del dolore. L'uso prolungato di questo prodotto può condurre ad una dipendenza fisica, e può svilupparsi sindrome da astinenza a causa di una brusca interruzione della terapia. I sintomi possono essere ridotti al minimo con aggiustamenti della dose o della forma di dosaggio e con la graduale sospensione della morfina. Quando un paziente non richieda più la terapia con morfina, è consigliabile diminuire gradualmente la dose per prevenire sintomi da astinenza. Per i singoli sintomi, vedere il paragrafo 4.8.

## **Dipendenza psicologica, profili di abuso e storia di abuso di sostanza e/o alcool**

C'è la possibilità di sviluppare dipendenza psicologica agli analgesici oppioidi, inclusa la morfina. La morfina ha un profilo di abuso simile ad altri oppioidi forti. La morfina può essere ricercata e abusata da persone con latenza o manifestano disordini di dipendenza. MS Contin deve essere utilizzato con particolare attenzione in pazienti che hanno una storia di misuso di sostanze (incluso misuso di alcool o di farmaci) o malattie mentali.

E' stato riportato essere raro lo sviluppo della dipendenza psicologica agli oppioidi analgesici in pazienti con dolore trattati correttamente. Comunque, non sono disponibili dati per stabilire la reale incidenza della dipendenza psicologica in pazienti con dolore cronico.

L'uso concomitante di alcool e di MS Contin potrebbe aumentare gli effetti indesiderati di MS Contin; l'uso concomitante deve essere evitato.

L'abuso di forme orali, non approvate per la somministrazione parenterale può determinare gravi eventi avversi che possono risultare fatali.

Le compresse a rilascio prolungato devono essere ingerite intere e non rotte, non suddivise in parti e non masticate. La somministrazione di compresse a rilascio prolungato rotte, suddivise o masticate possono portare ad un rilascio rapido e un assorbimento di una dose potenzialmente letale di morfina. (si veda par. 4.9).

Non è raccomandato l'utilizzo del medicinale in contesto pre-operatorio o nelle prime 24 ore post-operatorie.

## **Sindrome toracica acuta (ACS) in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi (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.

Inoltre la morfina deve essere somministrata con cautela e in dosi ridotte in pazienti anziani o debilitati, in presenza di, ipotiroidismo, ipertrofia prostatica, stenosi uretrale, morbo di Addison.

La morfina può diminuire la soglia convulsiva nei pazienti con storia di epilessia. Le compresse a rilascio prolungato di MS Contin non vanno somministrate in caso di potenziale ileo paralitico (vedere paragrafo 4.3). Nei casi di ileo paralitico sospetto o manifesto durante il trattamento la somministrazione di MS Contin deve essere immediatamente sospesa. Analogamente a tutti i preparati di morfina l'MS Contin non deve essere somministrato nelle 24 ore precedenti l'intervento a pazienti sottoposti a cordotomia o ad altri trattamenti chirurgici del dolore. Se in seguito viene di nuovo instaurata la terapia con MS Contin, il dosaggio deve essere adattato alle nuove necessità post-operatorie

Non è raccomandato l'uso di MS Contin nei bambini e negli adolescenti (vedere Par. 4.2).

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

In caso di nausea e vomito, l'MS Contin può essere facilmente associato ad antiemetici fenotiazinici. Si deve comunque tenere presente che la morfina potenzia l'azione dell'alcool, dei tranquillanti, anestetici, ipnotici e sedativi il cui uso contemporaneo va pertanto in linea di massima evitato o attuato, sotto stretto controllo medico, con grande prudenza e a dosaggi ridotti. Come per tutti i preparati a base di morfina è possibile l'insorgenza di costipazione, che può essere trattata con lassativi appropriati.

MS Contin 10 mg, MS Contin 30 mg, MS Contin 60 mg contengono lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio - galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Un'iperalgnesia che non risponde ad ulteriori aumenti del dosaggio di morfina solfato può verificarsi soprattutto ad alte dosi. In questi casi può essere necessaria una riduzione di dosaggio o un cambio di oppioide.

Gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o gonadi. Alcuni cambiamenti che possono essere notati includono l'aumento della prolattina serica e la diminuzione del cortisolo e del testosterone nel plasma. Si possono manifestare anche sintomi clinici di questi cambiamenti ormonali. I sintomi includono libido diminuita, impotenza o amenorrea.

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 ed altre forme di interazione**

A causa di un effetto depressivo aggiuntivo sul Sistema Nervoso Centrale, la somministrazione concomitante di morfina e farmaci depressivi del SNC, inclusi sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati possono portare ad un aumento del rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte.

La dose e la durata del trattamento di terapie concomitanti con queste tipologie di medicinali devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

I farmaci che possono essere depressivi del SNC includono, ma non si limitano a: altri oppiacei, anestetici, ansiolitici, ipnotici e sedativi come le benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi, anestetici generali, fenotiazine, gabapentin barbiturici e alcool.

In generale gli effetti della morfina possono essere antagonizzati da agenti acidificanti e potenziati da agenti alcalinizzanti. L'effetto analgesico della morfina è potenziato da anfetamine, clorpromazina e metocarbamolo.

La morfina può aumentare l'attività della cumarina e di altri anticoagulanti.

Effetti interattivi quali depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda o coma possono risultare se tali medicinali vengono assunti in combinazione con le usuali dosi di morfina.

La morfina non deve essere somministrata in concomitanza agli inibitori della monoaminoossidasi o nelle due settimane successive a tale terapia.

Gli inibitori MAO (compreso la procarbazina idrocloridrato), pirazolidone, antistaminici, betabloccanti e alcoolici potenziano gli effetti depressivi della morfina (vedere Par. 4.3).

L'alcool potrebbe aumentare gli effetti farmacodinamici di MS Contin ; l'uso concomitante deve essere evitato.

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 parenterale con un inibitore del recettore P2Y12.

#### **4.6. Gravidanza, allattamento e fertilità**

##### Fertilità

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

##### Gravidanza

L'MS Contin non è raccomandato in gravidanza. Il medicinale deve essere somministrato solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. 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

MS Contin non è consigliato durante l'allattamento perché la morfina è escreta nel latte materno. Sintomi da astinenza possono essere osservati nel neonato da madri sottoposte a trattamento cronico. L'uso di questo prodotto deve essere evitato nella massima misura possibile in pazienti in gravidanza o che allattano.

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

La morfina può alterare le capacità mentali e/o fisiche rendendo pericolose attività quali la guida di autoveicoli o l'uso di macchine pericolose.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le seguenti frequenze sono la base per valutare gli effetti indesiderati:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ )

Raro ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non noto (non può essere stimato dai dati disponibili)

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono classificati per distretto corporeo in accordo alla loro incidenza (comune o non comune). Gli effetti indesiderati comuni hanno un'incidenza  $\geq 1\%$  mentre gli effetti indesiderati non comuni hanno un'incidenza  $< 1\%$ .

<b>Effetti indesiderati</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comuni (<math>\geq 1\%</math>)</b>	<b>Non comuni (<math>&lt; 1\%</math>)</b>	<b>Non nota</b>
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica	Reazione anafilattica Reazioni anafilattoidi



Disturbi psichiatrici		Confusione Insonnia	Agitazione Euforia Allucinazioni Alterazioni del tono dell'umore	Alterazioni del pensiero Disforia Dipendenza
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza Cefalea Contrazioni muscolari involontarie Vertigini	Convulsioni Ipertonia Parestesia Sincope	Iperalgesia (vedere paragrafo 4) Pressione endocranica aumentata Allodinia Iperidrosi Sindrome da apnee notturne
Patologie dell'occhio			Alterazioni della vista	Miosi
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Capogiro	
Patologie vascolari			Vampate al viso Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Edema polmonare Depressione respiratoria Broncospasmo	Riduzione della tosse
Patologie gastrointestinali	Nausea Stipsi	Dolore addominale Anoressia Vomito Bocca secca	Ileo Alterazioni del gusto Dispepsia	
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici	Dolore alle vie biliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi Rash	Orticaria	
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria	

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Amenorrea Calo della libido Disfunzioni erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Prurito Malessere Fatica	Edema periferico Sindrome d'astinenza neonatale	Tolleranza Sindrome di sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso

#### “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

Umore disforico e ansia sono sintomi di astinenza da sostanza d'abuso.

#### 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**

Il sovradosaggio con la morfina può manifestarsi con: pupille puntiformi, flaccidità della muscolatura scheletrica, bradicardia, depressione respiratoria, polmonite ab ingestis, sonnolenza che evolve fino a stato di stupore o coma, rhabdomiolisi che evolve in insufficienza renale, ipotensione, scompenso circolatorio e morte.

L'utilizzo di compresse a rilascio prolungato frantumate determina il rilascio immediato della morfina; ciò può determinare la comparsa di un' overdose fatale.

#### Sintomi

A causa dell'insufficienza respiratoria può verificarsi il decesso.  
Polmonite da aspirazione.

#### Trattamento di sovradosaggio da morfina

Va preservata la pervietà delle vie aeree. Gli antagonisti puri degli oppioidi sono antidoti specifici dell'effetto di un overdose da oppioidi. Altre misure di supporto vanno instaurate al bisogno.

In caso di sovradosaggio somministrare 0,8 mg di naloxone per via endovenosa, ripetere la somministrazione a intervalli di 2 - 3 minuti secondo la necessità oppure mediante infusione di 2 mg in 500 ml di soluzione fisiologica, oppure in 500 ml di soluzione glucosata al 5% (0,004 mg/ml). L'infusione deve essere effettuata ad una velocità regolata in funzione della quantità di farmaco assunto e della risposta del paziente.

Effettuare una lavanda gastrica. Per il lavaggio si può impiegare una soluzione acquosa allo 0,02% di permanganato di potassio. Se necessario, fornire assistenza respiratoria. Mantenere il bilancio idro-elettrolitico. Nell'impiego di MS Contin il medico deve tener presente che le compresse a rilascio prolungato rimaste nell'intestino continuano a liberare morfina solfato per un periodo di alcune ore.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: alcaloidi naturali dell'oppio, codice ATC: N02AA01.

La morfina è un oppiaceo analgesico che agisce come agonista su specifici recettori siti nel sistema nervoso centrale e nel plesso mesenterico della parete addominale.

#### **Sistema nervoso centrale**

Gli effetti principali dell'azione terapeutica della morfina sono l'analgesia e la sedazione (ad es. sonnolenza, ansiolisi). La morfina induce depressione respiratoria agendo direttamente sui centri respiratori del tronco encefalico. La morfina riduce il riflesso della tosse mediante un effetto diretto sul centro della tosse nella medulla. L'effetto anti-tosse può avvenire con dosi più basse rispetto a quelle utilizzate per l'analgesia. La morfina causa miosi anche in condizioni di buio totale. Pupille puntiformi sono un segno di overdose narcotica ma non sono patognomoniche (ad es. lesioni pontine di origine emorragica o ischemica possono produrre evidenze simili). Piuttosto che miosi, può manifestarsi midriasi marcata con ipossia durante un overdose di morfina.

### **Apparato gastrointestinale e muscolatura liscia**

La morfina causa una riduzione della motilità associata ad un aumento del tono della muscolatura liscia a livello dello stomaco e del duodeno. La digestione del cibo nell'intestino tenue è ritardata e le contrazioni propulsive risultano ridotte. Le onde peristaltiche nel colon sono diminuite, mentre il tono muscolare è aumentato fino a determinare degli spasmi che causano la stipsi. La morfina in generale incrementa il tono della muscolatura liscia, specialmente a livello degli sfinteri del tratto gastroenterico e biliare, aumento del tono intestinale con riduzione della forza propulsiva, aumento della pressione biliare e del tono dell'uretere e dello sfintere vescicale e aumento del tono intestinale.

### **Apparato cardiovascolare**

La morfina può determinare il rilascio di istamina, con o senza vasodilatazione periferica associata. Le manifestazioni cliniche del rilascio di istamina e/o della vasodilatazione periferica possono includere prurito, vampate, occhi rossi, sudorazione e/o ipotensione ortostatica.

### **Sistema endocrino**

Gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o gonadi (vedere paragrafo 4.4).

### **Altri effetti farmacologici**

Studi *in vitro* e sull'animale indicano vari effetti degli oppioidi naturali, come la morfina, su componenti del sistema immunitario; l'importanza clinica di queste evidenze non è noto.

La morfina aumenta la soglia del dolore ed è particolarmente efficace nei confronti dei dolori persistenti.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La morfina è assorbita dal tratto gastrointestinale.

Dopo prima somministrazione per via orale la sua efficacia è inferiore rispetto alla somministrazione per via parenterale - rapporto variabile da 1:6 a 1:2. In caso di somministrazione cronica il rapporto si riduce a 1/2 - 1/3.

Dopo assorbimento, circa il 30 - 35% della morfina è legata in modo reversibile alle proteine plasmatiche. La morfina libera lascia il circolo ematico e si concentra in fegato, reni, polmoni, milza e, in quantità minore, nella muscolatura scheletrica.

La via metabolica principale passa attraverso la coniugazione con l'acido glucuronico. L'emivita media di eliminazione è compresa tra 2 e 4 ore con grande variabilità secondo i pazienti. La via principale di eliminazione è quella renale: circa il 7 - 10% è eliminato per via fecale. La morfina coniugata, escreta con la bile, può essere idrolizzata e riassorbita a livello intestinale.

L' MS Contin , morfina solfato a rilascio prolungato secondo un sistema brevettato, è in grado di garantire nella maggior parte dei pazienti adeguata analgesia, per 12 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.

Nell'uomo la tossicità della morfina è stata studiata in caso 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 dolore o di tolleranza diminuisce gli effetti tossici della morfina.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

MS Contin 10 mg:

Lattosio anidro, Idrossietilcellulosa, Alcool cetostearilico, Magnesio stearato, Talco, Opadry.

MS Contin 30 mg:

Lattosio anidro, Idrossietilcellulosa, Alcool cetostearilico, Magnesio stearato, Talco, Opadry OY-6708.

MS Contin 60 mg:

Lattosio anidro, Idrossietilcellulosa, Alcool cetostearilico, Magnesio stearato, Talco, Opadry OY-3508.

MS Contin 100 mg:

Idrossietilcellulosa, Alcool cetostearilico, Magnesio stearato, Talco, Opadry OY-8215.

MS Contin 200 mg:

Idrossietilcellulosa, Alcool cetostearilico, Magnesio stearato, Talco, Opadry OY-5970, Polietilenglicole 400.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in luogo asciutto, al di sotto di 25° C, al riparo dalla luce.

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

MS Contin 10 mg, scatola da 16 compresse a rilascio prolungato in blister trasparente;  
MS Contin 30 mg, scatola da 16 compresse a rilascio prolungato in blister trasparente;  
MS Contin 60 mg, scatola da 16 compresse a rilascio prolungato in blister trasparente;  
MS Contin 100 mg, scatola da 16 compresse a rilascio prolungato in blister trasparente;  
MS Contin 200 mg, scatola da 16 compresse a rilascio prolungato in blister trasparente.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS SRL - Via F. Turati n° 40, 20121 Milano, Italia

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MS Contin 10 mg - A.I.C. N. 025624014  
MS Contin 30 mg - A.I.C. N. 025624026  
MS Contin 60 mg - A.I.C. N. 025624038  
MS Contin 100 mg - A.I.C. N. 025624040  
MS Contin 200 mg - A.I.C. N. 025624053

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima A.I.C.: 30/7/1987.  
Rinnovo A.I.C.: Giugno 2010.

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**