



## FICHA TECNICA

### 1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en unidosis

Oramorph<sup>®</sup> 6 mg/ml solución oral en unidosis

**Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en unidosis**

Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en frasco

Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en frasco

### 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Cada envase unidosis (5 ml) contiene:**

	Oramorph <sup>®</sup> 2 mg/ml	Oramorph <sup>®</sup> 6 mg/ml	Oramorph <sup>®</sup> 20 mg/ml
Sulfato de morfina (D.O.E.)	10 mg (0,2 %)	30 mg (0,6 %)	100 mg (2,0 %)

**Cada ml de solución del frasco contiene:**

	Oramorph <sup>®</sup> 2 mg/ml	Oramorph <sup>®</sup> 20 mg/ml
Sulfato de morfina (D.O.E.)	2 mg (0,2 %)	20 mg (2,0 %)

(Para Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en frasco, 16 gotas equivalen a 1ml)

Lista de excipientes en el apartado 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Solución oral.

### 4. DATOS CLINICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso y para el alivio de los dolores post-operatorios.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral.

La dosis depende de la intensidad del dolor y del historial previo del paciente.

Se recomiendan las dosis siguientes:

**- Adultos (mayores de 16 años)**

La dosis inicial usual de sulfato de morfina es de 10-20 mg (1-2 unidades de Oramorph<sup>®</sup> 2mg/ml solución oral en unidosis, 5 - 10 ml de Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 - 6 horas.

Se podrán administrar 1 - 2 unidades de Oramorph<sup>®</sup> 6 mg/ml solución oral en unidosis o 1 unidad de Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en unidosis.

Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en frasco se utilizará para pacientes que requieran dosis más elevadas, también administrada en intervalos de 4- 6 horas. El envase de 20 ml incluye gotero dosificador: 10 mg corresponden a 8 gotas y 20 mg corresponden a 16 gotas.

**- Niños de 13 a 16 años**

La dosis inicial usual de sulfato de morfina es de 10-20 mg (1-2 unidades de Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en unidosis, 5 - 10 ml de Oramorph<sup>®</sup> 2mg/ml solución oral en frasco) administrada cada 4 - 6 horas, o 1 unidad de Oramorph<sup>®</sup> 6 mg/ml solución oral en unidosis.

No se recomienda la administración de Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en unidosis en este grupo de edad.

Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en frasco se utilizará para pacientes que requieran dosis más elevadas, también administrada en intervalos de 4 - 6 horas. El envase de 20 ml incluye gotero dosificador: 10 mg corresponden a 8 gotas y 20 mg corresponden a 16 gotas.

**- Niños de 6 a 12 años**

La dosis máxima es de 5-10 mg de sulfato de morfina (1/2 - 1 unidad de Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en unidosis, 2,5 - 5 ml de Oramorph<sup>®</sup> 2mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 horas.

No se recomienda la administración de Oramorph<sup>®</sup> 6 mg/ml y 20 mg/ml solución oral en unidosis en este grupo de edad.

**- Niños de 1 a 6 años**

Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en unidosis debe administrarse con precaución en este grupo de edad, por ser difícil el ajuste de la dosis.

La dosis máxima es de 2,5-5 mg de sulfato de morfina (1,25 - 2,5 ml de Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en frasco), administrada cada 4 horas.

No se recomienda la administración de Oramorph<sup>®</sup> 6 mg/ml y 20 mg/ml solución oral en unidosis en este grupo de edad.

**- Niños menores de 1 año**

No se recomienda su utilización en este grupo de edad.

**- Ancianos:**

Debe administrarse con precaución en los ancianos, ya que son especialmente sensibles a efectos adversos centrales (confusión) o gastrointestinales y su función renal se encuentra reducida fisiológicamente, por lo que se requiere una reducción de la dosis inicial.

La dosis puede aumentarse bajo control médico dependiendo de la gravedad del dolor y la historia previa de requerimientos analgésicos del paciente.

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes débiles.

La duración del tratamiento requerida por cada paciente es variable según la persistencia del

dolor.

Cuando los pacientes son transferidos de un tratamiento con otros preparados de morfina a Oramorph<sup>®</sup> solución oral en unidosis o en frasco, se recomienda la valoración de la dosis. El sulfato de morfina es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Sin embargo, cuando se utiliza Oramorph<sup>®</sup> solución oral en unidosis o en frasco en lugar de morfina parenteral, se requiere como norma general un incremento del 50 al 100% de la dosis, con el fin de obtener el mismo grado de analgesia.

#### **Instrucciones para la correcta administración del preparado:**

##### Oramorph<sup>®</sup> solución oral en unidosis

Separar el envase unidosis de la tira y hacer girar la parte superior para abrirlo.

La dosis requerida puede añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración.

##### Oramorph<sup>®</sup> solución oral en frasco

Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en frasco se puede ingerir directamente utilizando el vaso dosificador, sin dilución con otro líquido.

Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en frasco debe añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración, mediante el gotero dosificador en el caso de la presentación de 20 ml o la jeringa dosificadora en el caso de la de 100 ml.

### **4.3. Contraindicaciones**

El sulfato de morfina no debe administrarse en caso de:

- Hipersensibilidad conocida a la morfina o a cualquier otro componente de estos medicamentos
- Insuficiencia o depresión respiratoria sin respiración asistida
- Enfermedades obstructivas de las vías aéreas como por ejemplo asma bronquial agudo
- Estados de presión intracraneal aumentada
- Íleo paralítico, dolor abdominal agudo de etiología desconocida o enlentecimiento del vaciado gástrico
  - Enfermedad hepática grave
  - Trastornos convulsivos
  - Traumatismo craneal o cuando la presión intracraneal esté aumentada
  - En asociación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), buprenorfina, nalbufina o pentazocina (ver apartado 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)
  - Niños menores de 1 año
  - Embarazo
  - Lactancia
  - La administración pre-operatoria o durante las primeras 24 horas del post-operatorio

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debe procederse con precaución en pacientes con:

- Trastornos convulsivos

- Hipertensión intracraneal
- Hipotensión con hipovolemia
- Dependencia a los opioides
- Enfermedad hepática aguda
- Alcoholismo agudo
- Enfermedad renal o hepática crónica
- Hipotiroidismo
- Insuficiencia adrenocortical
- Otros estados que cursen con reserva respiratoria reducida, como son, cifoescoliosis, enfisema y obesidad severa
- Riesgo de íleo paralítico, enfermedad inflamatoria intestinal y estreñimiento crónico
- Obstrucción biliar, intestinal, pancreatitis, y trastornos urogenitales

La administración de morfina puede producir hipotensión grave en pacientes cuya capacidad para mantener la tensión arterial hemostática se ha visto comprometida por disminución del volumen sanguíneo o administración de fármacos como las fenotiacinas o ciertos anestésicos.

Al igual que con todos los preparados de morfina, los pacientes que vayan a ser sometidos a cordotomía u a otros procedimientos quirúrgicos para el alivio del dolor, no deben recibir Oramorph® solución oral durante las 24 horas previas a la operación. Si posteriormente está indicado un tratamiento con Oramorph® solución oral, se deberá ajustar la dosis a los nuevos requerimientos post-operatorios.

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

#### **Uso en ancianos:**

La administración simultánea de otros medicamentos, en particular antidepresivos tricíclicos, aumenta la posibilidad de aparición de efectos adversos como la confusión y el estreñimiento. La enfermedad uretroprostática, frecuente en esta población, aumenta el riesgo de retención urinaria.

No obstante, estas consideraciones no deben restringir la utilización de morfina en los ancianos, si se tienen en cuenta estas precauciones.

#### **Dependencia y tolerancia:**

Un aumento de las dosis para controlar el dolor generalmente no implica un desarrollo de tolerancia.

Demandas insistentes y repetidas hacen necesaria una re-evaluación frecuente de la condición del paciente. En la mayoría de los casos, reflejan una legítima necesidad de analgésicos, lo que no debe confundirse como un comportamiento adicto.

La supresión brusca de la administración de morfina puede precipitar un síndrome de abstinencia cuya gravedad dependerá del individuo, la dosis y la frecuencia de administración y duración del tratamiento.

Los síntomas del síndrome de abstinencia comienzan generalmente a las pocas horas alcanzando un máximo a las 36-72 horas y remitiendo gradualmente con posterioridad. Los síntomas incluyen bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, estornudos, temblores musculares, cefaleas, debilidad, sudoración, ansiedad, irritabilidad, alteración del sueño o insomnio, desasosiego, orgasmo, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, diarreas, deshidratación,



dolor óseo, calambres abdominales y musculares, aumento de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, de la presión sanguínea y de la temperatura y alteraciones vasomotoras.

La morfina es un narcótico que podría utilizarse con fines no previstos (mal uso, abuso); en este contexto, el uso crónico podría conducir a una dependencia y tolerancia física y mental.

No obstante, la morfina puede ser prescrita en pacientes con historial de adicción a la morfina, en caso de absoluta necesidad, para el tratamiento del dolor.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración conjunta de morfina y otros fármacos depresores del sistema nervioso central, como por ej. anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, otros derivados morfínicos (analgésicos y antitusivos), antihistamínicos H1 sedantes, antihipertensivos, benzodiazepinas u otros ansiolíticos, antipsicóticos y sustancias relacionadas, y alcohol puede agravar los efectos secundarios de la morfina y, en particular, aumentar la depresión central con inhibición de la función respiratoria.

En pacientes a los que se les administraron inhibidores de la MAO en las dos semanas anteriores a la administración del opiáceo, no pueden excluirse interacciones que pueden poner en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, respiratorio y la función circulatoria.

La morfina puede potenciar el efecto de los relajantes musculares.

Los agonistas/ antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) no deben administrarse conjuntamente con la morfina ya que reducen su efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca síndrome de abstinencia.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No se ha establecido su inocuidad durante la gestación y la lactancia. Debido a que la morfina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Si apareciera, debe administrarse Naloxona.

Si la madre ha sido tratada con morfina de forma crónica durante los últimos tres meses de embarazo, el recién nacido puede presentar síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, vómitos, convulsiones y un aumento de la mortalidad.

Oramorph® no debe utilizarse durante el embarazo y debido a que se excreta en la leche materna, no debe utilizarse durante el período de lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Incluso cuando el preparado se administra a las dosis prescritas, puede modificar las reacciones de tal manera que la capacidad de conducir o manejar maquinaria esté disminuida, en mayor medida si se administra conjuntamente con alcohol o depresores del SNC.

#### **4.8. Reacciones adversas**

A dosis normales, los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómitos, estreñimiento y

somnolencia. Bajo tratamiento crónico la morfina y los opiáceos relacionados pueden producir un amplio espectro de efectos secundarios que incluyen: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, confusión mental, disforia, estreñimiento, presión del tracto biliar aumentada, retención urinaria, hipotensión, somnolencia, sedación, euforia, pesadillas (particularmente en ancianos) con posibilidad de alucinaciones, aumento de la presión intracraneal, urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas:

Los signos de sobredosificación leve o moderada por morfina consisten en letargo, pupilas puntiformes, hipotensión, hipotermia y disminución de la frecuencia cardíaca. Con dosis más altas, el coma viene acompañado de depresión respiratoria y apnea, que pueden ser fatales. La aparición de somnolencia es un síntoma precoz de depresión respiratoria.

##### Tratamiento:

La naloxona, antagonista opiode específico, es el antídoto de elección:

0,4- 2 mg i.v. es la dosis inicial que puede repetirse cada 2- 3 minutos si no se consigue la respuesta, hasta un total de 10- 20 mg.

La duración del efecto de la naloxona (2- 3 horas) puede ser inferior a la duración del efecto de la sobredosis de morfina. Por tanto, el paciente que ha recuperado la consciencia después del tratamiento con naloxona, debe seguir bajo vigilancia durante al menos 3- 4 horas más, después de haberse eliminado la última dosis de naloxona.

Debe monitorizarse el mantenimiento de las vías respiratorias, ya que puede ser necesaria la respiración asistida mecánicamente.

Puede ser necesaria la administración de oxígeno, fluidos i.v., vasopresores y otras medidas de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

**Grupo farmacoterapéutico (Código ATC):** N02A Analgésicos narcóticos

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

La morfina actúa como agonista de los receptores de opiáceos en el SNC, especialmente en los receptores  $\mu$  y en menor grado en los  $\kappa$ . Se piensa que los receptores  $\mu$  son los mediadores de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y euforia, y que los  $\kappa$  intervienen en la analgesia espinal, miosis y sedación. La morfina también ejerce un efecto directo sobre el plexo nervioso de la pared intestinal, causando estreñimiento.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración oral en forma de solución, la morfina es absorbida en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta de aprox. el 25%. Después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas máximas de morfina de  $8,3 \pm 5,4$  ng/ml se alcanzan al cabo de 1,1 h. La administración de 15 mg de monodosis de morfina a pacientes con cáncer, 4 veces al día, tuvo como resultado concentraciones máximas de  $13,62 \pm 3,2$  ng/ml y concentraciones valle de  $4,7 \pm 2,0$  ng/ml.



La morfina se distribuye por todo el organismo, con concentraciones elevadas en riñón, hígado, pulmón y bazo, encontrándose en concentraciones inferiores en el cerebro. El volumen de distribución se encuentra entre 1,0 y 4,7 l/kg. El metabolismo en intestino e hígado, conduce predominantemente a glucurónidos de morfina. La morfina 6-glucurónido se considera farmacológicamente activa. La morfina inalterada se elimina con una vida media dominante de 2 h, que corresponde a un aclaramiento de 21- 27 ml/min/kg.

Los pacientes ancianos, a menudo muestran una función excretoria alterada con concentraciones plasmáticas de morfina superiores. Los pacientes con las funciones renales deterioradas muestran concentraciones incrementadas de glucurónidos de morfina en plasma. La insuficiencia hepática puede reducir el metabolismo de la morfina.

La morfina atraviesa la barrera placentaria y está presente en la leche materna. Se espera que se produzca acumulación en los lactantes.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La morfina ha sido utilizada como analgésico durante siglos y ha estado comercialmente disponible durante muchos años. En vista de su utilización continuada en medicina, y las considerables bases de datos clínicas con respecto a su eficacia y seguridad, no se han llevado a cabo estudios de toxicidad formales. Además, muchos de los estudios preclínicos disponibles, en los que la toxicidad no es siempre el principal objetivo, se completaron antes de que las normativas reguladoras oficiales aparecieran.

Los estudios de toxicidad aguda han sido llevados a cabo en rata, ratón y hamster, por vía oral, i.v., i.p., s.c. e intraventricular. Los efectos observados incluyeron cola de Straub, convulsiones tónicas y clónicas. La dosis letal 50 (DL50) fue de aprox. 500 mg/kg en la mayoría de los estudios.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron realizados en ratones, ratas y gatos, durante períodos de hasta 60, 15 y 43 días, respectivamente. No se llevaron a cabo monitorizaciones hematológicas ni bioquímicas. En el ratón, el tratamiento crónico con morfina (10 mg/kg diario de forma s.c.) prolongó el estereotipo de la anfetamina, mientras que en la rata, se observaron lesiones en los animales que recibieron 8 mg/kg, al día. En el gato, se produjo un aumento de la actividad condicionada, cuando se administró una dosis de 0,2 mg /kg durante 5-12 días, y se observó desarrollo de tolerancia en el comportamiento.

En los animales con interrupción de la exposición crónica apareció síndrome de abstinencia, que se divide en tres tipos básicos: autonómico (tensión arterial, pulso, diarrea, frecuencia respiratoria, diámetro de la pupila, temperatura corporal), somatomotor (reflejos neuromusculares varios, cola de Straub, convulsiones) y de comportamiento (irritabilidad, sueño, alimentación y bebida).

Se han publicado diversos estudios en los cuales se investigaron los efectos de la morfina sobre la fertilidad y la gestación, en ratones y ratas. A pesar de que los estudios no se realizaron según las actuales exigencias reguladoras, demostraron que la morfina posee algunos efectos sobre el proceso reproductivo, tanto en animales macho como en las hembras. No se ha informado sobre efectos teratogénicos a las dosis terapéuticas, aunque dosis elevadas produjeron exencefalia y defectos esqueléticos en ratones, y craneosquisis en hamsters.

La frecuencia aumentada de la escisión cromosómica y de los micronúcleos, indica un

potencial mutagénico.

Investigaciones publicadas recientemente demostraron una supresión de la morfina dependiente de varios parámetros inmunes. La relevancia clínica de estos datos se encuentra todavía sin establecer.

No se dispone de estudios formales ni publicados sobre carcinogenicidad.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Oramorph® solución oral en unidosis:**

Edetato de disodio  
Acido cítrico  
Agua purificada

#### **Oramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco:**

Sacarosa 300 mg, jarabe de maíz (jarabe de glucosa) 100 mg, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, etanol y agua purificada

#### **Oramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco:**

Edetato de disodio, benzoato de sodio, ácido cítrico y agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Período de validez**

3 años

#### **Oramorph® solución oral en frasco:**

Una vez abierto el frasco, las soluciones tienen un plazo de validez de 90 días.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar protegido de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

#### **Oramorph® solución oral en unidosis**

Viales de polietileno de baja densidad en una caja de cartón que contiene 30 unidades.

#### **Oramorph® solución oral en frasco:**

Frascos de vidrio topacio, con tapón de seguridad y vaso dosificador, que contienen 100 ó 250 ml de Oramorph® 2 mg/ml solución oral en frasco.

Frascos de vidrio topacio con tapón de seguridad, que contienen 20 ó 100 ml de Oramorph® 20 mg/ml solución oral en frasco. El envase de 20 ml incluye un gotero dosificador (16 gotas=1 ml) y el envase de 100 ml una jeringa dosificadora.



**6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)**

En el envase del producto se incluye un folleto explicativo para el paciente.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

**L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.**  
Strada Statale 67 Fraz. Granatieri, 50018 Scandicci (Firenze)  
Italia

**8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en unidosis: 62.047

Oramorph<sup>®</sup> 6 mg/ml solución oral en unidosis: 62.048

**Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en unidosis: 62.049**

Oramorph<sup>®</sup> 2 mg/ml solución oral en frasco: 62.039

Oramorph<sup>®</sup> 20 mg/ml solución oral en frasco: 62.040

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Junio de 2003

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio de 2003