

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oramorph 2 mg/ml solución oral

Oramorph 20 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oramorph 2 mg /ml solución oral:

Cada ml de solución oral contiene 2 mg de sulfato de morfina.

Oramorph 20 mg /ml solución oral:

Cada ml de solución oral (equivalente a 16 gotas) contiene 20 mg de sulfato de morfina (1 gota contiene 1,25 mg de sulfato de morfina).

Excipientes con efecto conocido:

Oramorph 2 mg/ml solución oral:

Cada ml de solución contiene 300 mg de sacarosa, 100 mg de jarabe de maíz (jarabe de glucosa), 1,8 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218), 0,2 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y etanol 80 mg por ml de solución oral.

Oramorph 20 mg /ml solución oral:

Cada ml de solución contiene 1 mg de benzoato de sodio (E-211).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución acuosa casi incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

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

Posología

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

Se recomiendan las dosis siguientes:

Edad	Dosis en sulfato de morfina	Dosis de Oramorph 2 mg/ml solución oral	Dosis de Oramorph 20 mg/ml solución oral
Adultos y adolescentes (13 años y mayores)	La dosis inicial usual es de 10-20 mg administrada cada 4 - 6 horas.	La dosis inicial usual es de 5 - 10 ml cada 4 - 6 horas	La dosis inicial usual es de 8 - 16 gotas o 0,5 - 1 ml cada 4 - 6 horas
Niños de 6 a 12 años	La dosis máxima es de 5-10 mg administrada cada 4 horas	La dosis máxima es de 2,5 - 5 ml cada 4 horas	La dosis máxima es de 4 - 8 gotas o 0,25 - 0,5 ml cada 4 - 6 horas
Niños de 1 a 5 años	La dosis máxima es de 2,5-5 mg administrada cada 4 horas.	La dosis máxima es de 1,25 - 2,5 ml cada 4 horas	Se utilizará para niños que requieran dosis más elevadas, también administradas en intervalos de 4 horas
Niños menores de 1 año	Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 1 año por motivos de seguridad y eficacia.		

Pacientes de edad avanzada:

Debe administrarse con precaución en las personas de edad avanzada, 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 debilitados

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento requerida por cada paciente es variable según la persistencia del dolor. Este medicamento no debe utilizarse más tiempo del necesario.

Cuando los pacientes son transferidos de un tratamiento con otros preparados de morfina a Oramorph, se recomienda el ajuste de la dosis. El sulfato de morfina es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Sin embargo, cuando se administra una solución por vía oral 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.

Objetivos de tratamiento y suspensión del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para la finalización del mismo, de acuerdo a las guías para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener contactos frecuentes para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario.

La interrupción brusca de la administración de opioides puede provocar un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con Oramorph, puede resultar aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Oramorph 2 mg/ml solución oral:

La solución oral se puede ingerir directamente sin dilución con otro líquido oral y se debe dosificar en mililitros utilizando la jeringa graduada (presentación de 100 ml) o el vaso dosificador (presentación de 250 ml). Por ejemplo:

mililitros de solución	miligramos de sulfato de morfina
1 ml	2 mg
2,5 ml	5 mg
5 ml	10 mg

Oramorph 20 mg/ml solución oral:

La solución oral debe añadirse a una bebida ligera inmediatamente antes de su administración.

- Presentación de 20 ml: se debe dosificar la solución oral con el obturador cuentagotas incorporado, que permite dosificar en gotas. Por ejemplo:

número de gotas	miligramos de sulfato de morfina
4	5 mg
8	10 mg
12	15 mg
16	20 mg

- Presentación de 100 ml: se debe dosificar la solución oral en mililitros mediante la jeringa graduada. La jeringa no debe usarse para dosificar en gotas. Por ejemplo:

mililitros de solución	miligramos de sulfato de morfina
0,25 ml	5 mg
0,5 ml	10 mg
0,75 ml	15 mg
1 ml	20 mg

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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, trastornos hepatobiliares y urogenitales. La morfina puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, elevando así la presión intrabiliar y aumentando el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis.

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 este medicamento durante las 24 horas previas a la operación. Si posteriormente está indicado un tratamiento con morfina, se deberá ajustar la dosis a los nuevos requerimientos post-operatorios.

Puede aparecer hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de morfina, sobre todo en dosis altas. Se podría necesitar una reducción de la dosis de morfina o cambiar de opioide.

La rifampicina puede reducir las concentraciones plasmáticas de morfina. Se debe controlar el efecto analgésico de la morfina y ajustar las dosis de morfina durante y después del tratamiento con rifampicina.

La morfina tiene un potencial adictivo similar al de otros agonistas opioideos potentes y se debe utilizar con especial precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Síndrome torácico agudo (STA) en pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés).

Debido a una posible asociación entre el STA y el uso de morfina en pacientes con SCD tratados con morfina durante una crisis vasooclusiva, está justificada una vigilancia estrecha de los síntomas de STA.

Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides pueden causar una insuficiencia suprarrenal reversible que requiere seguimiento y tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden incluir, por ejemplo, náuseas, vómitos, apetito disminuido, cansancio, debilidad, mareo o presión arterial baja.

Disminución de las hormonas sexuales y aumento de la prolactina

El uso prolongado de analgésicos opioides se puede asociar a una disminución de las concentraciones de hormonas sexuales y a un aumento de la prolactina. Los síntomas son disminución de la libido, impotencia o amenorrea.

Riesgo de uso concomitante de medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados:

El uso concomitante de morfina y sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes se debe reservar a los pacientes para los que no existan otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de prescribir este medicamento de manera concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima eficaz y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se vigilará de manera cuidadosa a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda de forma encarecida informar a los pacientes y a sus cuidadores acerca de estos síntomas (ver sección 4.5).

Tratamiento antiplaquetario con inhibidor de P2Y12 oral

Al primer día de tratamiento concomitante con inhibidor de P2Y12 y morfina, se observó una reducción de la eficacia del tratamiento con inhibidor de P2Y12 (ver sección 4.5).

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de apnea central del sueño de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten apnea central del sueño, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que puede ser potencialmente mortal o mortal, asociada al tratamiento con morfina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en los primeros 10 días de tratamiento. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de PEGA y recomendarles que acudan al médico si experimentan dichos síntomas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones cutáneas, se suspenderá la administración de morfina y se considerará un tratamiento alternativo.

Oramorph 2 mg/ml solución oral

- Este medicamento contiene 300 mg de sacarosa y 100 mg de glucosa por mililitro lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. y en pacientes con diabetes mellitus. Puede producir caries si su uso es prolongado (dos o más semanas).
- Este medicamento contiene 10% vol. de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 80 mg por mililitro de solución oral. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.
- Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216). Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Oramorph 20 mg/ml solución oral

- Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio (E-211) en cada ml. El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso en pacientes de edad avanzada:

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 pacientes de edad avanzada, si se tienen en cuenta estas precauciones.

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia) y tolerancia:

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida de opioides como Oramorph.

El uso repetido de Oramorph puede provocar trastorno por uso de opioide. El riesgo de trastorno por uso de opioide es mayor a dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el mal uso intencionado de Oramorph puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de trastorno por uso de opioide aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fuman o con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión grave, ansiedad y trastornos de la personalidad). 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.

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.

Antes de iniciar el tratamiento con Oramorph y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de suspensión (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del trastorno por uso de opioide. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos de conducta relacionada con la dependencia de drogas (por ejemplo, solicitar demasiado pronto la renovación de la receta). Esto incluye la revisión de los

opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de trastorno por uso de opioide, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

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.

Para consultar los síntomas individuales, ver sección 4.8.

Uso en deportistas

Este medicamento contiene morfina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

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, **gabapentina o pregabalina** 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.

Se ha observado una exposición retrasada y reducida al tratamiento antiplaquetario con inhibidor de P2Y12 oral en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal y aplicarse a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican el potencial de reducción de la eficacia del inhibidor de P2Y12 en pacientes administrados conjuntamente con morfina y un inhibidor de P2Y12 (ver sección 4.4). En pacientes con síndrome coronario agudo, en los que la morfina no se puede retirar y la inhibición rápida de P2Y12 se considera crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y12 parenteral.¹

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas y otros medicamentos relacionados:

¹ Proc. 2020/155800/IA

El uso concomitante de opioides y sedantes como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a un efecto depresor aditivo del SNC. Es necesario limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se debe vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan recibido analgésicos opioides durante el embarazo para detectar posibles signos de síndrome de abstinencia del neonato.

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. El tratamiento puede consistir en la administración de un opioide y en medidas de apoyo.

No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

El sulfato de morfina se excreta en la leche materna y se han observado efectos en recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento.

No debe utilizarse este medicamento durante la 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 apareciese, debe administrarse Naloxona.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado que la morfina puede reducir la fertilidad (ver sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento y/o al administrarlo conjuntamente con alcohol o depresores del SNC. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman este medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

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, **síndrome de apnea central del sueño**, **pancreatitis**, náuseas, vómitos, mareos, confusión mental, disforia, estreñimiento, presión del tracto biliar aumentada, **espasmo del esfínter de Oddi**, retención urinaria, hipotensión, somnolencia, sedación, euforia, pesadillas (particularmente en ancianos) con posibilidad de alucinaciones, aumento de la presión intracraneal, **pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)**, urticaria y otros tipos de erupciones cutáneas, reacciones anafilactoides, alodinia, hiperalgesia (ver sección 4.4), hiperhidrosis, boca seca, estado de ánimo disfórico, ansiedad, dependencia y síndrome de abstinencia.

Drogodependencia y síndrome de abstinencia

El uso repetido de Oramorph puede provocar drogodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Se puede producir un síndrome de abstinencia al interrumpir de manera brusca la administración de opioides o al administrar antagonistas de los opioides, y en ocasiones aparecen entre dos dosis. Para tratarlo, ver sección 4.4

Los síntomas fisiológicos de abstinencia son: dolor generalizado, temblores, síndrome de piernas inquietas, diarrea, cólico abdominal, náuseas, síntomas pseudogripales, taquicardia y midriasis. Los síntomas psicológicos son estado de ánimo disfórico, ansiedad e irritabilidad. En la dependencia de drogas, suele existir un deseo compulsivo de droga.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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.

Se puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

Neumonía por aspiración.

Tratamiento:

La naloxona, antagonista opioide 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 FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos narcóticos, código ATC: N02A

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

Absorción

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.

Distribución

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.

Eliminación

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 hámster, 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 hámsteres.

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.

En ratas macho, se ha notificado una disminución de la fertilidad y la aparición de daño cromosómico en los gametos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Oramorph 2 mg/ml solución oral:

Sacarosa, jarabe de maíz (jarabe de glucosa), parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de propilo (E-216), etanol y agua purificada.

Oramorph 20 mg/ml solución oral:

Edetato de disodio, benzoato de sodio (E-211), ácido cítrico y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Oramorph 2 mg/ml solución oral

Presentación de 100 ml

Frasco de vidrio topacio con adaptador para jeringa y tapón de seguridad para niños que contiene 100 ml de solución oral. El envase incluye una jeringa dosificadora de 5 ml graduada de 0,25 a 5 ml.

Presentación de 250 ml

Frasco de vidrio topacio con tapón de seguridad para niños que contiene 250 ml de solución oral. El envase incluye un vaso dosificador.

Oramorph 20 mg/ml solución oral

Presentación de 20 ml

Frasco de vidrio topacio con obturador cuentagotas incorporado y tapón de seguridad para niños, que contiene 20 ml de solución oral.

Presentación de 100 ml

Frasco de vidrio topacio con tapón de seguridad para niños que contiene 100 ml de solución oral y jeringa dosificadora de 1 ml graduada de 0,25 a 1 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oramorph 2 mg/ml solución oral: 62.039

Oramorph 20 mg/ml solución oral: 62.040

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2003

Fecha de la última renovación: Junio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)