

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Morfina Cloridrato MONICO 10 mg/1 ml Soluzione iniettabile
Morfina Cloridrato MONICO 20 mg/1 ml Soluzione iniettabile
Morfina Cloridrato MONICO 50 mg/5 ml Soluzione iniettabile
Morfina Cloridrato MONICO 100 mg/5 ml Soluzione iniettabile
Morfina Cloridrato MONICO 100 mg/10 ml Soluzione iniettabile
Morfina Cloridrato MONICO 200 mg/10 ml Soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

	10 mg/ 1 ml	20 mg/ 1 ml	50 mg/ 5 ml	100 mg/ 10 ml	100 mg/ 5 ml	200 mg/ 10 ml
Morfina cloridrato triidrato	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg	100 mg	200 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è trasparente e priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore da moderato a grave e/o resistente agli altri antidolorifici, in particolare dolore associato a neoplasie, a infarto del miocardio e dopo gli interventi chirurgici.

Edema polmonare acuto.

La morfina inoltre è indicata in anestesia generale e loco regionale e nella parto-analgesia epidurale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Morfina Cloridrato MONICO può essere somministrata per via sottocutanea, intramuscolare nonché per via endovenosa ed epidurale nel caso in cui il medicinale non contenga conservanti.

Adulti

Nel dolore acuto:

- per iniezione sottocutanea o intramuscolare, alla dose di 10 mg da ripetere, se necessario, ogni 4 ore;
- per somministrazione endovenosa: dose iniziale di 2-10 mg/70 kg somministrati in 4-5 minuti.

Nel dolore post-operatorio:

- per iniezione epidurale, una dose di 2-5 mg nella regione lombare fornisce sollievo dal dolore per 24 ore; se non si raggiunge una risposta soddisfacente, si possono somministrare dosi aggiuntive di 1-2 mg ad intervalli sufficienti per valutarne l'efficacia; non superare la dose di 10 mg nelle 24 ore;
- per infusione continua, si raccomanda una dose iniziale di 2-4 mg in 24 ore; se non si raggiunge una risposta soddisfacente, si possono somministrare ulteriori dosi aggiuntive di 1-2 mg.

Nell'edema polmonare acuto:

- per iniezione endovenosa lenta (2 mg/min) fino a 5-10 mg.

Nell'infarto del miocardio:

- per iniezione endovenosa lenta (2 mg/min) 10 mg seguiti, se necessario, da altri 10 mg.

Neonati:

- somministrazione endovenosa in bolo lento: 40-100 microgrammi/kg in almeno 5-10 minuti, ogni 4-6 ore;
- per infusione: 25-50 µg/kg (dose di carico) seguita da 5 µg/kg/ora in caso di neonati pretermine; 50-100 µg /kg /dose di carico), seguita da 10-20 µg/kg/ora in caso di neonati a termine.

Bambini fino a 12 anni – solo in casi particolari di effettiva necessità

- somministrazione endovenosa in bolo: 100-200 µg/kg fino a 6 volte/die;
- per infusione: dopo un bolo come dose di carico (vedere sopra), 10-30 µg /kg/ora.

Adolescenti da 12 a 18 anni

- somministrazione endovenosa in bolo: 2,5-10 mg fino a 6 volte/die;
- per infusione, dopo un bolo come dose di carico (vedere sopra), 10-30 µg /kg/ora.

Anziani o pazienti debilitati

In tali soggetti è consigliabile una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica e renale

Nei pazienti con insufficienza epatica e/o renale moderata (VFG 10-50 ml/min) si raccomanda una riduzione del dosaggio del 25%; nei pazienti con insufficienza renale severa (VFG < 10 ml/min) la dose deve essere ridotta del 50%.

Interruzione della terapia

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

Nel caso in cui sia necessario diluire la soluzione contenuta nella fiala è possibile utilizzare Sodio Cloruro 0.9% (soluzione fisiologica) o Glucosio 5%.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a molecole chimicamente derivate dalla morfina; l'ipersensibilità verso la morfina è caratterizzata da rossore al viso, prurito e broncospasmo (la somministrazione potrebbe causare la comparsa di reazioni anafilattiche);
- tutte le forme di addome acuto ed ileo paralitico;
- depressione respiratoria;
- insufficienza epatocellulare grave;
- scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone;
- traumatismi cranici e in caso di ipertensione endocranica;
- dopo interventi chirurgici delle vie biliari;
- durante un attacco di asma bronchiale;
- stati convulsivi;
- epilessia non controllata;
- alcolismo acuto e nel delirium tremens;
- stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti ecc. (vedere paragrafo 4.5);

- in associazione con IMAO, incluso il furazolidone, o dopo meno di 2-3 settimane dalla sospensione del precedente trattamento (vedere paragrafo 4.5);
- in caso di trattamento con naltrexone;
- generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La morfina deve essere somministrata nei bambini **solo in casi particolari e di effettiva necessità** (vedere paragrafo 4.2).

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

- disturbi cardiaci secondari a patologie polmonari croniche;
- 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 ed ipotiroidismo;
- epatite acuta ed epatopatie acute;
- funzionalità renale e/o epatica ridotta (vedere paragrafo 4.2);
- insufficienza adrenocorticale;
- stati ipotensivi gravi e shock;
- rallentamento del transito gastrointestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
- miastenia grave;
- assuefazione agli oppioidi;
- affezioni cardiovascolari ed aritmie cardiache.

La morfina, 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.

La morfina va usata solo nel caso di effettiva necessità nei bambini, specialmente nei neonati. Il dosaggio va ridotto nei pazienti anziani e nei soggetti debilitati.

L'iperalgisia che non risponde ad 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.

Inducendo in modo variabile il rilascio di istamina, provoca vasodilatazione e diminuzione della pressione telediastolica. Questo può essere vantaggioso nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in seguito a recente infarto miocardico, ma è un problema in caso di disfunzioni delle valvole aortiche e nei disturbi coronarici di una certa importanza. E' pratica comune la somministrazione di morfina in caso di insufficienza ventricolare sinistra acuta al fine di ridurre il precarico ventricolare per mezzo della vasodilatazione indotta dall'istamina.

La somministrazione di morfina, specie se prolungata, determina la comparsa di tolleranza e dipendenza.

La tolleranza all'effetto analgesico della morfina si presenta come riduzione progressiva dell'efficacia e della durata dell'analgesia e comporta, come conseguenza, un aumento del dosaggio. La tolleranza all'inibizione dei centri del respiro si sviluppa parallelamente per cui l'aggiustamento del dosaggio non comporta il rischio di una depressione respiratoria.

Contemporaneamente alla tolleranza ai diversi effetti della morfina e con lo stesso meccanismo d'azione, si sviluppa la dipendenza. La tolleranza ai narcotici-analgesici non consegue ad un fenomeno di desensibilizzazione recettoriale, ma è indice dello sviluppo di meccanismi neurobiologici di segno opposto rispetto a quelli indotti dalla stimolazione dei recettori oppioidi. Lo stabilirsi di meccanismi adattativi (che presuppongono la sintesi di

nuove molecole proteiche) ristabilisce l'equilibrio della funzione perturbata dalla ripetuta azione farmacologica della morfina. Il nuovo equilibrio è sostenuto dalla stimolazione dei recettori μ -oppioidi da parte della morfina e dai meccanismi adattativi messi in essere dall'organismo e perdura fino a che la morfina stimola i recettori μ -oppioidi. In una condizione di tolleranza, l'interruzione della somministrazione di morfina evidenzia l'attività funzionale di questi meccanismi, che si rivela in termini di sintomi speculari rispetto agli effetti acuti del narcotico: iperalgesia e dolorabilità diffusa, diarrea, ipertensione, brividi di freddo, ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "sindrome da astinenza" la cui comparsa dimostra l'avvenuto sviluppo della dipendenza.

I sintomi da astinenza si manifestano di solito entro poche ore dall'assunzione dell'ultima dose, raggiungono l'intensità massima entro 36-72 ore, quindi regrediscono gradualmente. Questi sintomi includono nelle prime 24 ore irrequietezza, sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, sudorazione ed orripilazione. Successivamente i sintomi progrediscono e sono aggravati dalla comparsa di fascicolazioni e spasmi muscolari, dolori addominali e alle gambe, lombalgia, talora severa, cefalea, starnuti, debolezza, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno o insonnia, agitazione, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disidratazione, perdita di peso, tachicardia, tachipnea, ipertensione, febbre e disturbi vasomotori.

In assenza di trattamento i sintomi di astinenza più evidenti scompaiono in 5-14 giorni.

Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto lentamente in clinica, se la morfina viene somministrata per prevenire l'insorgenza del dolore e non al bisogno. I meccanismi di tossicodipendenza con il "*craving*" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni alla base dell'assunzione di morfina diversi da quelli previsti per il controllo del dolore cronico in clinica. Per cui sono rari i casi di tolleranza di grado elevato e di comportamenti compulsivi di appetizione del farmaco che, se presenti, presuppongono un intervento specialistico. Anche l'eventuale fase di interruzione della terapia con oppiacei, da attuarsi con gradualità, non si accompagna in clinica a complicanze comportamentali; sempre che la causa algogena sia stata rimossa.

Peraltro il rischio di dipendenza esiste, per cui la morfina non deve essere utilizzata in stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o in pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.

La tolleranza agli effetti farmacologici della morfina si attenua e scompare in pochi giorni dopo l'interruzione assieme alla scomparsa dei sintomi di astinenza, cioè della tolleranza.

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 alcool o di farmaci

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 dell'insufficienza surrenalica possono includere ad esempio 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 di ormoni sessuali e aumento della prolattina. I sintomi includono libido diminuita, impotenza o amenorrea.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Morfina Cloridrato MONICO e medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi dovrebbe essere riservata a quei pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternativo. Se si decide di prescrivere Morfina Cloridrato MONICO in

concomitanza a medicinali sedativi, dovrebbe essere utilizzata la minor dose efficace e la durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile.

Tali pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tal proposito, è caldamente raccomandato di informare i pazienti e coloro che se ne prendono cura di prestare attenzione alla comparsa di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La contemporanea somministrazione di altri agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, quali alcool o farmaci quali anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, ed antistaminici, può potenziare gli effetti della morfina, particolarmente quello di inibizione sulla funzione respiratoria.

La morfina, inoltre, può ridurre l'azione dei diuretici e potenziare gli effetti degli agenti di blocco neuromuscolare e dei miorilassanti in genere, del dicumarolo e degli altri anticoagulanti orali.

I pazienti al risveglio dall'anestesia sono particolarmente vulnerabili alla depressione respiratoria causata dalla morfina. L'acidosi respiratoria secondaria all'ipercapnia acuta, può causare una riattivazione dei miorilassanti a lunga durata al termine dell'anestesia, cui consegue una ulteriore depressione della respirazione. Quanto detto sopra, insieme agli effetti intrinseci della morfina sull'innervazione motoria efferente dei muscoli respiratori, può sfociare in breve tempo in una crisi respiratoria.

Nei pazienti emodializzati in terapia con cimetidina e morfina sono stati riportati casi di confusione e grave depressione respiratoria.

La morfina, inducendo la liberazione di ormone antidiuretico, riduce l'efficacia dei diuretici; inoltre, causando spasmo dello sfintere della vescica, può provocare ritenzione urinaria, in particolare in soggetti con prostatismo precoce.

Interazioni potenzialmente utili sono invece quelle con antidepressivi triciclici, aspirina e altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, per i quali si ha un potenziamento degli effetti analgesici che consente una riduzione del dosaggio di morfina.

Gli anticonvulsivanti del tipo della carbamazepina possono incrementare l'analgesia e la sedazione indotte dall'oppiaceo nei pazienti in cui il dolore ha una componente neurologica.

Nelle nevralgie pure la morfina può risultare inattiva, così come in alcuni stati dolorosi come la sindrome talamica e le lesioni del midollo spinale. In tali casi risulta utile l'impiego di anticonvulsivanti, antidepressivi e fenotiazine a lunga durata.

Associazioni controindicate

- Farmaci inibitori delle monoaminoossidasi (compreso il furazolidone). A causa dell'inibizione del Sistema Nervoso Centrale, la cosomministrazione può provocare ipotensione e depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).
- Naltrexone. In caso di cosomministrazione, 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

- Medicinali sedativi come benzodiazepine e farmaci correlati. L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo di depressione del Sistema Nervoso Centrale. Le dosi e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).
- Rifampicina. La cosomministrazione 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 ed altri farmaci inibitori del citocromo-P450. Tali farmaci comportano un rallentamento nella degradazione della morfina, determinandone un aumento della concentrazione plasmatica.

Associazione da tenere in considerazione

- Barbiturici.
- Altri analgesici morfiniti agonisti (alfentanil, codeina, dextromoramide, destropropossifene, diidrocodeina, fentanil, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sulfentanil, tramadolo).
- Antitussivi morfino-simili (destrometorfano).
- Antitussivi morfiniti (codeina).
- Altri farmaci sedativi (neurolettici, antidepressivi, miorilassanti, antistaminici). La cosomministrazione 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

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati riguardanti l'uso di morfina in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

La morfina cloridrato non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, come la presenza di dolore grave. Occorre tenere presente che, come tutti gli analgesici stupefacenti, può provocare depressione respiratoria nel neonato per somministrazioni acute o sindrome di astinenza per somministrazioni ripetute.

In ogni caso la somministrazione acuta deve essere evitata nei parti prematuri o durante la seconda fase del travaglio quando la dilatazione del collo uterino raggiunge i 4-5 cm.

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

La morfina è escreta 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.

Fertilità

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

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

La morfina compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tali effetti possono essere più marcati se il medicinale è assunto in combinazione con alcool o altri farmaci sedativi (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della morfina, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie endocrine

La morfina riduce l'increzione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) conseguente a stress e di gonadoreline. Di conseguenza si ha una diminuzione di produzione di ACTH e di glucocorticoidi, così come di LH, FSH e di steroidi sessuali. La morfina aumenta inoltre

l'incremento di prolattina, che può accentuare le conseguenze della ridotta produzione di testosterone nel maschio. Infine, può aumentare la produzione di ormone antidiuretico (ADH).

Disturbi psichiatrici

Sono possibili modificazioni psicologiche, come eccitazione, insonnia, irritabilità, agitazione, euforia e disforia, ovvero sedazione ed astenia, depressione del tono dell'umore, ottundimento mentale e stati di indifferenza, ansia, dipendenza.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, vertigini, aumento della pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo, allodinia, iperalgesia (vedere il paragrafo 4.4), iperidrosi.

Patologie dell'occhio

Miosi, disturbi della visione.

Patologie vascolari

La somministrazione acuta di morfina produce vasodilatazione periferica, riduce le resistenze periferiche ed attenua i riflessi vasomotori. Questi effetti non sono avvertiti dal paziente in posizione supina ma possono dar luogo ad episodi di ipotensione ortostatica e sincope se il paziente assume la posizione eretta. A questi effetti insorge tolleranza dopo poche somministrazioni ripetute a breve distanza di tempo.

La morfina, anche a dosi terapeutiche, determina depressione respiratoria ed in minor misura depressione circolatoria. Comunque, anche a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Depressione respiratoria: 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 atelectasia. Comunque, anche a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.

Patologie gastrointestinali

La somministrazione acuta di morfina può produrre bocca secca, nausea e conati di vomito, sia per stimolazione della CTZ che per una sensibilizzazione alla stimolazione labirintica. La morfina riduce la secrezione gastrica e duodenale, aumenta il tono della muscolatura liscia intestinale e rallenta la progressione dell'onda peristaltica. Produce stipsi di tipo spastico.

Patologie epatobiliari

La somministrazione acuta di morfina produce costrizione dello sfintere di Oddi e conseguente aumento della pressione delle vie biliari che può accentuare il senso di nausea e fastidio epigastrico e accentuare o scatenare il dolore da colica biliare.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

La somministrazione acuta di morfina può produrre arrossamento del volto, del collo e delle regioni superiori del torace, sudorazione, prurito, orticaria ed altre eruzioni cutanee. Per quando riguarda la sindrome da astinenza, vedere paragrafo 4.4.

Patologie renali e urinarie

La morfina aumenta il tono muscolare degli ureteri ma l'effetto è bilanciato dall'oliguria di origine ormonale.

Prolunga i tempi di svuotamento della vescica ma a questo effetto compare rapida tolleranza.

Patologie del sistema immunitario

Reazioni anafilattoidi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sindrome da sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Farmacodipendenza e sindrome da sospensione (astinenza): umore disforico, ansia.

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 paragrafo 4.4. I sintomi dell'astinenza fisiologica includono: dolori muscolari, tremori, sindrome delle gambe senza riposo, diarrea, colica addominale, nausea, sintomi simil-influenzali, tachicardia, 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni di sovradosaggio da morfina consistono in grave depressione respiratoria, circolatoria e dello stato di coscienza che può progredire fino all'arresto respiratorio, al collasso e al coma. Altri segni di tossicità acuta sono miosi estrema, ipotermia e flaccidità dei muscoli scheletrici, polmonite da aspirazione.

In casi gravi si possono sviluppare insufficienza circolatoria e coma, che può evolvere a morte del paziente. Nella fase di coma si ha rilasciamento degli sfinteri, incluso quello pupillare, e quindi midriasi.

Casi meno gravi possono manifestarsi con nausea, vomito, tremori, disforia, ipotermia, ipotensione. Una conseguenza del sovradosaggio potrebbe essere rappresentata anche da rhabdomiolisi che evolve ad insufficienza renale.

Trattamento

E' indispensabile mantenere e supportare la respirazione e la circolazione. Somministrare naloxone per via endovenosa a dosi comprese fra 0,4 e 2 mg ripetuti ad intervalli di 2-3 minuti se necessario e fino ad un massimo di 10 mg sino al risveglio del paziente, che deve riprendere a respirare autonomamente, evitando per quanto è possibile di scatenare una crisi di astinenza. Lo stato di coscienza va in seguito mantenuto somministrando il naloxone per infusione endovenosa ad un dosaggio che eviti i sintomi di astinenza, fino a che le concentrazioni plasmatiche di agonista abbiano raggiunto un livello di sicurezza.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, codice ATC: N02AA01.

La morfina è un analgesico oppiaceo che agisce come agonista su specifici recettori siti nel sistema nervoso centrale e nel plesso mesenterico della parete addominale. I suoi effetti principali si manifestano sul sistema nervoso centrale con analgesia, depressione respiratoria, cambiamenti dell'umore, obnubilamento mentale; sul sistema gastroenterico con nausea o vomito, sulla muscolatura liscia con miosi, aumento del tono intestinale con riduzione della forza propulsiva, aumento della pressione biliare e del tono dell'uretere e dello sfintere vescicale.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il tempo di dimezzamento della morfina nel sangue e nel plasma è di 2,7 ore (1,2-4,9 ore) e di 2,95 ore (1,8-5 ore) rispettivamente. La clearance media è di 1,16 l/min (0,32-1,7 l/min) nel sangue e di 1,09 l/min (0,77-1,1 l/min) nel plasma. Gli elevati valori della clearance rappresentano circa il 75% del flusso sanguigno epatico (HBF), da cui emerge che il fattore principale nella clearance della morfina è l'HBF e non la capacità intrinseca degli enzimi epatici. Essendo la clearance soprattutto flusso-dipendente, farmaci e fattori ambientali che agiscono da induttori metabolici non alterano di molto la clearance e il tempo di dimezzamento della morfina pur influenzando la biodisponibilità orale.

La morfina è discretamente idrofila e perciò ha un volume di distribuzione minore della maggior parte degli oppioidi comunemente impiegati. Il valore del volume di distribuzione apparente allo steady-state è di 2-3 l/kg. La curva concentrazione plasmatica-tempo è di tipo bi- e tri-esponenziale. Nell'uomo, le concentrazioni maggiori sono state riscontrate nel sangue, nella bile, nei polmoni e nel fegato. Un profilo di distribuzione simile è stato rilevato nei neonati di madri tossicodipendenti morti 3-5 giorni dopo la nascita.

L'ingresso del farmaco nel sistema nervoso centrale è ostacolato in maniera significativa dalla barriera ematoencefalica; infatti la morfina, somministrata intraventricolarmente, si dimostra fino a 900 volte più potente rispetto a quella somministrata per via sistemica. Inoltre il tempo necessario per ottenere l'effetto massimo è maggiore per la morfina che per altri oppioidi come petidina, fentanil e metadone, i quali hanno una maggiore lipofilia. Da indagini eseguite dopo somministrazione epidurale nel trattamento del dolore dei pazienti affetti da cancro, è emersa una correlazione lineare tra la dose di morfina e la sua concentrazione sia nel plasma che nel fluido cerebrospinale (CSF); il valore medio del rapporto tra la concentrazione plasmatica e quella del CSF allo steady-state è di 132.

La morfina si lega per il 25-35% alle proteine plasmatiche perciò i fattori che alternano tale legame influiscono in modo trascurabile il profilo farmacodinamico.

La quantità di farmaco che si ritrova nel latte materno è inferiore all'1% della dose; la sindrome da astinenza che si manifesta nei neonati di madri tossicodipendenti è quindi causata, con ogni probabilità dall'esposizione intrauterina all'oppioide.

Il fegato è il maggior sito di metabolizzazione della morfina, ma nonostante questo, l'escrezione epatica del farmaco, la sua clearance e il suo volume di distribuzione nei pazienti cirrotici di discostano di poco dai valori normali.

Tuttavia, a conferma del ruolo centrale del fegato nell'eliminazione dell'oppiaceo, si è registrato un aumento della durata dell'analgesia nei cani epatotomizzati.

Soltanto una piccola percentuale di morfina viene escreta immodificata nelle urine. Per questo motivo, sebbene una insufficienza renale non modifichi il metabolismo e l'eliminazione della morfina come tale, nei pazienti nefropatici può verificarsi un accumulo dei metaboliti della morfina, in particolare del metabolita attivo 6-glucuronide, con conseguente prolungamento dell'effetto oppioide e rischio di intossicazione.

L'età si è rilevata un fattore importante nel determinare la dose efficace di morfina: gli anziani, infatti, manifestano una maggiore sensibilità alla dose standard di farmaco e, pur non differendo nel picco di azione analgesica, mostrano una risposta più protratta. Nell'anziano la morfina ha una clearance ridotta ed un volume di distribuzione minore e ciò comporta, a parità di dose rispetto ad un soggetto giovane, una concentrazione plasmatica maggiore ed una più lunga durata d'azione.

La morfina viene estesamente biotrasformata sia a livello epatico che a livello intestinale già prima dell'assorbimento: il 3-glucuronide è il metabolita principale (circa il 45% della dose), mentre il 6-glucuronide, quantitativamente minore (5%) è circa 40 volte più attivo della morfina stessa. I valori di clearance renale del 3-glucuronide e del 6-glucuronide sono di 79 ± 32 e 103 ± 47 ml/min rispettivamente. Altri prodotti di degradazione sono la normorfina (1-5%), la normorfina-3-glucuronide (3%), la morfina 3,6-biglucuronide, e la morfina-etere-solfato ed altri glucuronidi della normorfina. La morfina viene trasformata in codeina per O-metilazione. L'escrezione biliare dei metaboliti può dar luogo ad un certo grado di circolazione enteroepatica. L'eliminazione della morfina e dei suoi metaboliti nelle feci si aggira attorno al 5-10%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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.

Il profilo tossicologico della morfina negli animali non è stato identificato in maniera sistematica in considerazione dell'ampia esperienza clinica.

Studi animali recenti hanno confermato alcuni bersagli della tossicità della morfina.

Nei ratti è stata dimostrata un'azione nefrotossica della morfina dopo somministrazione sottocutanea di dosi relativamente elevate (fino a 96 mg/kg).

Gli effetti avversi della morfina sullo sviluppo del feto e del neonato sono stati confermati in ratti e topi. La morfina ha dimostrato di ridurre la liberazione di LH dall'ipofisi provocando riduzione dei livelli di testosterone, riduzione di peso degli organi femminili secondari e riduzione delle popolazioni di cellule spermatogeniche. Gli effetti avversi della morfina sia in maschi sia in femmine sono in accordo con recenti risultati che dimostrano che la morfina ha azioni genotossiche significative in molti sistemi in-vivo. L'immunotossicità associata al trattamento con morfina è stata dimostrata in studi animali su molti parametri che forniscono un possibile meccanismo alla base di una ridotta resistenza ad una serie di infezioni. Alcune evidenze suggeriscono che parte di questo effetto possa essere mediato dal rilascio di cortisone endogeno.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Morfina cloridrato non deve essere miscelata con altri medicinali.

I sali di morfina sono incompatibili con aminofillina, sali sodici di barbiturici e fenitoina, aciclovir sodico, furosemide, eparina sodica, petidina, clorfenilramina, prometazina e edisilati.

È stata dimostrata incompatibilità fisico-chimica (formazione di precipitati) tra soluzioni di morfina solfato e 5-fluorouracile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale in luogo protetto dal calore e al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro neutro da 1, 5 o 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attenzione: le soluzioni colorate non devono essere usate.

Le fiale sono per uso singolo: la soluzione eventualmente non utilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Monico spa

Via Ponte di Pietra 7, Venezia Mestre

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 fiale 10 mg/1 ml

A.I.C.: 030798 019

5 fiale 20 mg/1 ml	A.I.C.: 030798 021
1 fiala 10 mg/1 ml	A.I.C.: 030798 033
1 fiala 20 mg/1 ml	A.I.C.: 030798 045
5 fiale 50 mg/5 ml	A.I.C.: 030798 058
5 fiale 100 mg/10 ml	A.I.C.: 030798 060
5 fiale 100 mg/5 ml	A.I.C.: 030798 072
5 fiale 200 mg/10 ml	A.I.C.: 030798 084

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione

5 fiale 10 mg/1 ml	08/11/1998
5 fiale 20 mg/1 ml	08/11/1998
1 fiala 10 mg/1 ml	15/12/1999
1 fiala 20 mg/1 ml	15/12/1999
5 fiale 50 mg/5ml	17/12/2007
5 fiale 100 mg/10 ml	17/12/2007
5 fiale 100 mg/5ml	17/12/2007
5 fiale 200 mg/10 ml	17/12/2007

Data dell'ultimo rinnovo: gg mm aaaa

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO