

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Morfina Cloridrato ed Atropina Solfato MONICO 10 mg/ml – 0.5 mg/ml  
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principi attivi:	Morfina cloridrato	10 mg
	Atropina solfato	0.5 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

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.

Coadiuvante dell'anestesia

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Somministrazione intramuscolare

##### Adulti

Una fiala, da ripetere se necessario, ogni 4-6 ore.

##### 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%.

##### **Somministrazione rettale**

Il medicinale può essere somministrato anche per via rettale, diluendo il contenuto di 1 o 2 fiale in circa 250 ml di acqua tiepida.

Agenzia Italiana del Farmaco

### 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 forma di addome acuto ed ileo paralitico;
- glaucoma ad angolo chiuso;
- reflusso esofageo;
- stenosi pilorica;
- ostruzione gastrointestinale;
- colite ulcerosa;
- atonia intestinale;
- depressione respiratoria;
- durante un attacco di asma bronchiale;
- insufficienza epatocellulare grave;
- scompenso cardiaco secondario ad infezioni croniche del polmone;
- traumatismo cranico e in caso di ipertensione endocranica;
- dopo interventi chirurgici delle vie biliari;
- stati convulsivi;
- epilessia non controllata;
- alcolismo acuto e nel delirium tremens;
- ipertrofia prostatica
- 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 ;
- in caso di trattamento con naltrexone;
- gravidanza, analgesia ostetrica e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

**Il medicinale è controindicato in età pediatrica.**

### 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Morfina Cloridrato ed Atropina Solfato deve essere somministrata con cautela nei soggetti anziani e molto anziani o debilitati per i quali può essere necessario un aggiustamento della dose per possibile comparsa di eventi avversi a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.2) ed in pazienti affetti da:

- disturbi cardiaci secondari a patologie polmonari croniche;
- alterazioni coronariche;
- ischemia acuta del miocardio;
- tachicardia;
- tachiaritmia;
- 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);
- ileostomia o colostomia;
- coliche renali e biliari;

- mixedema;
- ipotiroidismo;
- ipertiroidismo;
- 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;
- ipertrofia prostatica ed altre uropatie ostruttive;
- 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.

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 morfina può risultare inattiva nelle nevralgie pure, così come in alcuni stati dolori 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.

**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 dagli 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  $\mu$ -oppioidi da parte della morfina e dai meccanismi adattativi messi in essere dall'organismo e perdura fino a che la morfina stimola i recettori  $\mu$ -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, 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.

Rischi derivanti dall’uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlativi

L’uso concomitante di Morfina Cloridrato e Atropina Solfato 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 e Atropina Solfato 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 (v. Sezione 4.5)

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: il medicinale contiene sodio metabisolfito. Tale sostanza può provocare in soggetti sensibili, ed in particolare negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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 antiistaminici, può potenziare gli effetti della morfina, particolarmente quello 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 respiratoria. 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**

Per la presenza di Morfina:

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

Per la presenza di Atropina:

derivati della Belladonna. Possono determinare un aumento dell'attività colinergica

alotano: attenuazione dell'effetto depressorio sulla frequenza cardiaca

procainamide: aumento degli effetti vagali a livello della conduzione atrio-ventricolare

metacolina: inibizione della bronco dilatazione indotta da metacolina.

Associazioni sconsigliate

alcol. L'alcol incrementa l'effetto sedativo della morfina. L'alterazione della vigilanza può rendere pericoloso 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. La dose e la durata del trattamento concomitante dovrebbe essere limitata (vedere paragrafo 4.4). uso concomitante di benzodiazepine / benzodiazepine e prodotti simili e oppioidi.

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, 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 Gravidanza e allattamento**

Il medicinale è controindicato durante la gravidanza, nell'analgia ostetrica e durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Sia la morfina che l'atropina compromettono la capacità di guidare veicoli e 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 cloridrato e atropina solfato, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche.

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

L'atropina può influire sui livelli di ormone della crescita. *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, psicosi.

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Porfiria, ipertermia, ipotermia.

##### *Patologie del sistema nervoso*

Cefalea, disorientamento, alterazioni della memoria a breve termine, psicosi, vertigini, aumento della pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo.

##### *Patologie dell'occhio*

Miosi, midriasi, diplopia, disturbi dell'accomodazione, variazioni della pressione intraoculare, turbe della visione.

##### *Patologie cardiache*

Angina, aritmie, bradicardia transitoria (seguita da tachicardia, palpitazioni ed aritmie), blocco atrioventricolare, ipertensione, bradicardia.

##### *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 formazioni 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. Riduzione delle secrezioni bronchiali.

#### *Patologie gastrointestinali*

La somministrazione acuta di morfina può produrre 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. L'atropina può indurre rigurgito esofageo.

#### *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*

Arrossamento del volto, del collo e delle regioni superiori del torace, sudorazione, prurito, orticaria ed altre eruzioni cutanee. L'atropina può ridurre l'attività delle ghiandole sudoripare.

#### *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.

Per quanto riguarda la sindrome da astinenza vedere il paragrafo 4.4

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Un accidentale sovradosaggio di Morfina Cloridrato ed Atropina Solfato MONICO può determinare la comparsa di sintomi riferibili sia alla morfina che all'atropina

### **Morfina**

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.

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.

### **Atropina**

Il sovradosaggio di atropina si manifesta con secchezza delle mucose, dilatazione della pupilla tachicardia, febbre e rash cutanei; inoltre si possono osservare sintomi neurologici quali disorientamento, allucinazioni etc. che possono persistere per 48 ore o più. In alcuni casi si può osservare depressione respiratoria, coma, collasso circolatorio e morte.

### ***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.

Poiché l'atropina è eliminata per via renale, si consiglia la somministrazione endovenosa di liquidi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppioidi in associazione con antispastici codice ATC: N02AG01.

#### **Morfina**

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.

#### **Atropina**

L'atropina è un alcaloide antimuscarinico. Agisce come antagonista dei recettori colinergici periferici muscarinici che vengono resi insensibili

all'azione dell'acetilcolina che si libera dalle terminazioni nervose vegetative parasimpatiche.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Morfina

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 2-3l/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 sul 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'oppioide, si è registrato un aumento della durata dell'analgesia nei cani epatotomizzati.

Soltanto una piccola percentuale di morfina viene escreta imm modificata 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-glucoronide, 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. 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%.

#### Atropina

L'atropina, dopo somministrazione i.m., determina un picco plasmatico entro 30 minuti e la sua emivita plasmatica è compresa fra le 2 e le 5 ore. L'atropina si distribuisce rapidamente nei tessuti dopo somministrazione endovenosa (volume di distribuzione 3,297 l/kg in soggetti normali) e per il passaggio transplacentare raggiunge il feto, così come piccole quantità passano nel latte materno.

L'atropina attraversa la barriera ematoencefalica ed ha una emivita di 4 ore.

Non è stato possibile dimostrare nell'uomo la presenza di esterasi in grado di inattivare l'atropina. Essa si lega per il 50% alle proteine plasmatiche ma scompare rapidamente dal sangue e circa l'80-90% è escreto nelle urine nelle 24 ore.

Viene metabolizzata a livello epatico: circa il 50% della dose somministrata è escreta immodificata ed il rimanente come esteri dell'acido tropico e della tropina.

### **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 nel ratto e topo. 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 ridurre le 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

Sodio metabisolfito, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

Morfina cloridrato ed Atropina Solfato MONICO non deve esser miscelato 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 e soluzioni alcaline.

### **6.3 Periodo di validità**

La validità del prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato è di 24 mesi.

**Attenzione:** non usare il medicinale oltre tale data.

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura del contenitore; dopo l'uso, il contenitore (e l'eventuale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

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

Conservare nel contenitore originale per riparare il medicinale dalla luce e dal calore.

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

Fiala in vetro neutro da 1 ml.

Astuccio contenente 5 fiale.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

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 S.p.A. - Via Ponte di Pietra 7 - Venezia/Mestre.

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

Morfina Cloridrato ed Atropina solfato 10 mg/ml + 0.5 mg/ml - astuccio 5 fiale - AIC: 031368 018

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

8 Novembre 2011

## 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco