

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WIAL 10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene: morfina cloridrato 10 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolori cronici intensi e/o resistenti agli altri antidolorifici, in particolare dolori di origine cancerosa.

Infarto del miocardio.

Edema polmonare acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Wial può essere somministrato per via sottocutanea, intramuscolare, endovenosa ed epidurale, dato che il medicinale non contiene conservanti.

Il medicinale è controindicato in età pediatrica.

Adulti

Nel dolore acuto: per iniezione sottocutanea o intramuscolare, alla dose di 10 mg da ripetere, se necessario, ogni 4 ore; nel dolore post-operatorio, per iniezione epidurale, alla dose di 2-4 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.

Informazioni riguardo all'uso in speciali gruppi di popolazione

Anziani o debilitati

In tali soggetti è consigliabile una riduzione della dose (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Insufficienza renale e/o epatica

In tali soggetti è consigliabile una riduzione della dose (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

4.3 Controindicazioni

WIAL non deve mai essere somministrato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico-fisico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'ipersensibilità verso la morfina è caratterizzata da rossore al viso, prurito e broncospasmo (la somministrazione potrebbe causare la comparsa di reazioni anafilattiche).
- In tutte le forme di addome acuto e ileo paralitico.
- Età pediatrica.
- Nella depressione respiratoria.

- Negli stati di depressione del S.N.C., in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti, ecc. (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).
- Nell'alcolismo acuto e nel delirium tremens.
- Nei traumatismi cranici ed in caso di ipertensione endocranica.
- Negli stati convulsivi.
- Nell'epilessia non controllata.
- Nell'insufficienza respiratoria e nell'insufficienza epatocellulare grave.
- Negli attacchi di asma bronchiale.
- In caso di scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone.
- Dopo interventi chirurgici sulle vie biliari.
- In associazione con gli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), incluso il furazolidone, o dopo meno di 2-3 settimane dalla sospensione del precedente trattamento (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).
- In caso di trattamento con naltrexone.

Wial è generalmente controindicato nella gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

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 a 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, midriasi, ipertensione, brividi di freddo ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "sindrome di 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 e 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 da astinenza 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 della tossicodipendenza con il "craving" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni alla base dell'assunzione di morfina ed eroina 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 negli stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o nei 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.

Precauzioni d'impiego

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

- affezioni organiche cerebrali;
 - insufficienza respiratoria e affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e nei pazienti con ridotta riserva ventilatoria (come in caso di cifoscoliosi ed obesità);
 - mixedema o ipertiroidismo;
 - insufficienza adrenocorticale;
 - stati ipotensivi gravi e shock;
 - coliche renali e biliari;
 - ipertrofia prostatica;
 - rallentamento del transito intestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
 - epatite acuta ed epatopatie croniche;
 - affezioni renali (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") ed epatiche croniche;
 - assuefazione agli oppioidi;
 - affezioni cardiovascolari ed aritmie cardiache;
- ed inoltre
- in seguito a chirurgia dei dotti biliari o urinari.

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.

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, anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, 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.

Associazioni controindicate

Farmaci inibitori delle monoamminoossigenasi (compreso il furazolidone). A causa dell'inibizione del Sistema Nervoso Centrale, la co-somministrazione può provocare ipotensione e depressione respiratoria (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni").

Naltrexone. In caso di co-somministrazione, 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 macchinari. L'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool è sconsigliata.

Associazioni che richiedono particolari precauzioni d'impiego

Rifampicina. La co-somministrazione causa una diminuzione della concentrazione e dell'attività della morfina e del suo metabolita attivo. Durante ed al termine della terapia con rifampicina, occorre tenere sotto osservazione il paziente, ed eventualmente procedere ad una modifica della posologia della morfina.

Cimetidina e altri farmaci inibitori del sistema del citocromo-P450.

Tali farmaci comportano un rallentamento nella degradazione della morfina, determinandone un aumento della concentrazione plasmatica.

Associazioni da tenere in considerazione

Barbiturici

Benzodiazepine e altri ansiolitici. In caso di co-somministrazione, si ha un aumento del rischio di depressione respiratoria, anche fatale in caso di sovradosaggio.

Altri analgesici morfiniti agonisti (alfentanil, codeina, dextromoramide, dextropropossifene, diidrocodeina, fentanil, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo).

Antitussivi morfino-simili (destrometorfano, noscapina, folcodina).

Antitussivi morfiniti (codeina, etilmorfina).

Altri farmaci sedativi (neurolettici, antidepressivi, miorilassanti, antistaminici). La co-somministrazione 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 ed allattamento

Gravidanza

L'uso di morfina cloridrato, come di tutti gli analgesici stupefacenti è da attuarsi con cautela in gravidanza, tenendo presente che può provocare depressione respiratoria nel neonato se somministrato acutamente o sindrome d'astinenza se somministrato ripetutamente.

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.

Allattamento

La morfina è escreta nel latte materno. Pertanto, nelle donne che allattano, occorre un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio 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.

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

WIAL compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tali effetti possono essere più marcati se il prodotto è assunto in combinazione con alcool o altri farmaci sedativi (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione")

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti all'inizio del trattamento sono: sonnolenza, confusione, nausea e vomito, stipsi.

Gli effetti indesiderati segnalati sono i seguenti:

A carico del sistema nervoso centrale: il prodotto, anche a dosi terapeutiche, determina depressione respiratoria ed in minor misura depressione circolatoria. 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 aree di atelectasia. Comunque, a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, è stata segnalata la comparsa di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso. Altri effetti neurologici segnalati sono: miosi, turbe della visione, cefalea, vertigini, aumento della pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo. Sono inoltre 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 e, soprattutto nei soggetti anziani, incubi ed allucinazioni, nonché mioclonio (soprattutto negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale, in caso di sovradosaggio o di aumento troppo rapido della dose).

A carico dell'apparato cardiovascolare: la somministrazione acuta di morfina produce vasodilatazione periferica, riduce le resistenze periferiche e attenua i riflessi vasomotori. Questi effetti non sono avvertiti dal paziente in posizione supina, ma possono dar luogo a 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.

A carico dell'apparato gastro-intestinale: 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. Per cui produce stipsi di tipo spastico.

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

A carico dell'apparato endocrino: 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).

A carico dell'apparato urogenitale: 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.

A carico della cute: la somministrazione acuta di morfina può produrre arrossamento del volto, del collo e delle regioni superiori del torace, sudorazione, prurito, orticaria e altre eruzioni cutanee. Dolore nel punto di iniezione.

Per quanto riguarda la sindrome da astinenza vedere la paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio determina 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. Nella fase di coma si ha rilasciamento degli sfinteri, incluso quello pupillare e, quindi, midriasi.

Trattamento

Somministrare naloxone per via endovenosa a dosi comprese tra 0,4 e 2 mg fino 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Analgesici oppioidi, alcaloidi naturali dell'oppio.

Codice ATC: N02AA01

La morfina è un oppioide agonista pura, derivata del lattice del *Papaver somniferum*, selettiva per i recettori μ . Gli effetti derivano dalla capacità di mimare l'azione di ligandi endogeni quali encefaline, dinorfine e beta-endorfine.

Azione sul sistema nervoso centrale. La morfina è dotata di azione analgesica centrale; agisce anche sul tono dell'umore e produce sensazione di benessere ed euforia (<10 mg). A dosi più elevate (>10 mg) induce torpore e meno frequentemente dà eccitazione.

Sui centri respiratori la morfina esercita, a partire dalla dose terapeutica, un'azione depressiva. Deprime i centri della tosse e agisce sul centro del vomito (a dosi moderate e nei soggetti che non hanno mai assunto morfina, ha un effetto emetico; a dosi più forti e con somministrazioni ripetute, esercita un'azione antiemetica).

Infine, la morfina provoca miosi di origine centrale. Tale segno può indicare, talora, la presenza di uno stato di intossicazione cronica.

Azione sulla muscolatura liscia. La morfina diminuisce il tono e il peristaltismo delle fibre longitudinali e aumenta il tono delle fibre circolari, il che determina uno spasmo degli sfinteri (piloro, valvola ileocecale, sfintere anale, sfintere di Oddi, sfintere vescicale). Tale azione si traduce clinicamente in fenomeni di stitichezza, in un aumento della pressione nei canali biliari, nella comparsa di spasmi a livello delle vie urinarie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La via metabolica principale della morfina è la coniugazione con l'acido glucuronico in posizione 6 o 3. La morfina-6-glucuronide è cento volte più potente della morfina se iniettata nel S.N.C., ma penetra meno della morfina attraverso la barriera emato-encefalica. Somministrata per via parenterale nell'animale la morfina-6-glucuronide è due volte più potente della morfina come analgesico. La morfina ha un'emivita plasmatica di 2-3 ore nell'adulto normale e l'effetto analgesico di 4-5 ore è in parte dovuto alla morfina-6-glucuronide che ha un'emivita più prolungata. La morfina-3-glucuronide ha scarsa attività intrinseca e costituisce il principale metabolita urinario della morfina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DL₅₀ nel topo per os: 650 mg/kg; nel ratto per os: 460 mg/kg; nella cavia per os 1000 mg/kg.

Nell'uomo la tossicità della morfina è stata studiata nei casi 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 tolleranza diminuisce gli effetti tossici della morfina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

I sali di morfina sono incompatibili con aminofillina, amobarbital sodico, fenobarbital sodico, fenitoina sodica, eparina sodica, sodio bicarbonato, sodio ioduro, meticcillina sodica, tiopental sodico, petidina cloridrato.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 10 fiale di vetro tipo I contenenti 1 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attenzione: le soluzioni colorate non devono essere usate.

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

Aziende Chimiche Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A., Viale Amelia, 70 - Roma

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037445018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 30.12.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 30.12.2011