

Dimorf[®]

sulfato de morfina

Comprimidos - 10 mg e 30 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PARA
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIMORF® sulfato de morfina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 10mg e 30mg em embalagens com 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido contém:

sulfato de morfina pentaídratado equivalente a 10 mg 30 mg de sulfato de morfina
excipiente q.s.p. 1 comp 1 comp

excipientes: estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, metabissulfito de sódio (corante amarelo FD&C Nº 5 e corante azul FD&C Nº 2 na apresentação de 30 mg).

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FD&C nº 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dimorf® Comprimidos está indicado para o alívio da dor intensa aguda e crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em publicação divulgada pela Cochrane Database, os autores realizaram uma atualização da revisão sistemática realizada previamente e publicada em 2003. Nessa edição, os autores citam que a morfina, tanto de liberação imediata quanto a de liberação controlada, ainda é o analgésico de escolha para a dor oncológica moderada a severa. Além dos 45 estudos publicados anteriormente, os autores incluíram, agora, outros 9 estudos, totalizando 3749 pacientes avaliados. Concluíram, portanto, dentro dos resultados positivos apresentados nesses estudos, que há evidências suficientes para demonstrar a eficácia da morfina via oral.

Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 17 (4): CD003868

Rosas et cols descreveram sua experiência no tratamento de 78 pacientes em uso de morfina oral para dor oncológica e concluíram que o uso de morfina é essencial para o tratamento da dor nos pacientes oncológicos, confirmando a morfina como excelente droga devido aos mínimos controlados eventos adversos.

Montejo-Rosas G, Flores-Siordia R, Castañeda-de La Lanz C, Zavala-Sánchez A, Nápoles-Echauri A. Immediate acting oral morphine sulfate in patients with cancer pain. Gac Med Mex. 1998; 134 (2): 161-7

Murino P publicou um estudo onde foi avaliada a ação analgésica da morfina oral para a dor oncológica durante as sessões de radioterapia. Os autores avaliaram a ação de 10 a 20 mg de morfina, administradas 20 a 60 minutos antes da sessão radioativa. Cento e quarenta pacientes foram avaliados e todos eles conseguiram concluir a programação de radioterapias, demonstrando a eficácia da morfina como analgésico para os pacientes com dor oncológicas e que estão sendo submetidos à sessões de radioterapia.

Murino P, Mammucari M, Borrelli D, Pepe A, Giugliano MF, Morra A, et al. Role of immediate-release morphine (MIR) in the treatment of predictable pain in radiotherapy. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011; 25(2): 121-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A morfina é um analgésico narcótico potente destinado especialmente para o controle da dor aguda que não responde aos analgésicos tradicionais.

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e mioses.

A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à mesma.

A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimiorreceptor da zona do gatilho.

Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao stress cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides.

Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor.

Pelo menos dois tipos de receptores de opioides (μ e κ) mediam a analgesia.

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor μ , amplamente distribuídos através do SNC, especialmente de sistema límbico (côrtez frontal, côrtez temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo, assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores κ estão localizados primariamente na coluna vertebral e no côrtez cerebral.

O limiar periférico ou a não resposta ao estímulo nociceptivo não é afetado deixando intactos os reflexos monossinápticos como o patelar ou tendão de Aquiles.

Após a administração da morfina por via oral, cerca de cinquenta por cento da morfina, que atingirá o compartimento central intacto, chega dentro de 30 minutos.

A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance. O tempo para o efeito de pico na dose oral é de 1 a 2 horas. A duração de ação, somente em pacientes não tolerantes, para a forma oral, é de 4 a 5 horas.

A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9 a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7 a 10% por via biliar.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dimorf® Comprimidos é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à morfina, ou a algum componente da fórmula. Também na insuficiência ou depressão respiratória, depressão grave do sistema nervoso central, crise de asma brônquica, insuficiência cardíaca secundária, doença pulmonar obstrutiva crônica, arritmias cardíacas, aumento da pressão intracraniana, lesões cerebrais, tumor cerebral, alcoolismo crônico, *delirium tremens*, desordens convulsivas, após cirurgia do trato biliar, cirurgia no abdômen e anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf® Comprimidos está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências:

Dimorf® Comprimidos deve ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intraocular/intracraniana, em pacientes com lesão cerebral. Deve ser administrado em doses reduzidas a pacientes que estejam tomando conjuntamente outros analgésicos gerais, fenotiazidas, outros tranquilizantes, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC, inclusive álcool. A miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana.

Depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma podem ocorrer.

Pode ocorrer convulsão em consequência de altas doses em pacientes com história pregressa de convulsão. Estes pacientes deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com morfina.

Os efeitos depressores da morfina sobre a respiração e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cérebro espinhal podem ser exacerbados na presença de aumento da pressão intracraniana.

Deve ser utilizada com cuidado durante crises de asma levando em conta o fato de que pode causar hipotensão, mascarar o diagnóstico de condições abdominais agudas, deve ter dose reduzida para pacientes idosos, debilitados, com problemas renais ou hepáticos, mal de Addison's, hipotireoidismo, estreitamento uretral, hipertrofia da próstata, depressão do SNC ou coma, psicose tóxica, alcoolismo crônico, *delirium tremens*, hipotireoidismo, cifoescoliose ou incapacidade para deglutição. Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda. Opioides podem elevar os níveis séricos de amilase.

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta. Como outros narcóticos a morfina pode causar hipotensão ortostática.

A morfina pode causar dependência física ou psíquica.

A dependência física é um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência específica que pode ser produzida pela interrupção abrupta, redução rápida da dose, diminuindo o nível sanguíneo do fármaco e/ou administração de um antagonista.

A abstinência do opioide ou síndrome de abstinência é caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midriase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Carcinogenicidade / Mutagenicidade / Infertilidade: não há relatos de efeitos carcinogênicos em animais ou humanos.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos teratogênicos: Estudos adequados sobre a reprodução em animais não foram realizados para determinar se a morfina afeta a fertilidade nos machos ou fêmeas. Não existem estudos bem controlados em mulheres, mas a experiência de marketing não inclui qualquer evidência de efeitos adversos sobre o feto após

o uso (curto prazo) na rotina clínica. Embora não haja risco claramente definido, tal experiência não pode excluir a possibilidade de dano infrequente ou sutil para o feto humano.

O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual). O sulfato de morfina só deve ser administrado em pacientes grávidas quando não há outro método de controle da dor e que serão monitoradas durante o parto.

Amamentação: A morfina é excretada no leite humano. Por esta razão, deve haver muito cuidado na administração a pacientes que estejam amamentando.

Durante o tratamento com Dimorf® Comprimidos pode haver alteração das habilidades mentais e/ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como dirigir veículos e operar máquinas. Portanto, o paciente deve ser alertado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina peridural.

Uso Pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram definitivamente estabelecidas. As crianças até dois anos de idade podem ser mais susceptíveis aos efeitos do fármaco, especialmente aos efeitos depressores respiratórios. Pacientes pediátricos em tratamento com analgésicos opioides podem apresentar excitação paradoxal. Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada.

A farmacocinética da morfina em pacientes com menos de 18 anos de idade não foi estudada. As doses disponíveis podem não ser apropriadas para pacientes pediátricos muito jovens.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano: O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Variações pupilares (miose) podem ocorrer. Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Os médicos devem ter em mente a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência Renal ou Hepática: A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar: Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda.

Desordens do Sistema Urinário: O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrófia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Asma e outras condições respiratórias: A morfina deve ser usada com precaução em pacientes com crise aguda de asma, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale* e em pacientes com a reserva respiratória substancialmente diminuída, na depressão respiratória preexistente, hipóxia ou

hipercapnia. Nesses pacientes, mesmo doses terapêuticas usuais de opioides podem diminuir a função respiratória enquanto aumentam simultaneamente a resistência das vias aéreas respiratórias a ponto de apneia.

Efeito Hipotensivo: A administração de morfina pode resultar em grave hipotensão em paciente que tenha alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos.

Pacientes Ambulatoriais: Pacientes com reduzido volume de sangue circulante, função miocárdica prejudicada ou sob tratamento com fármacos simpatomiméticos devem ser monitorados para a possibilidade de hipertensão ortotásticas, uma complicação frequente na analgesia de dose única de sulfato de morfina neuroaxial.

Efeitos não Teratogênicos: Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar sintomas de abstinência.

Interação com outros depressores do sistema nervoso central: A morfina deve ser usada com cuidado e em dose reduzida em pacientes que estejam recebendo simultaneamente outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnóticos-sedativos, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC como o álcool. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda ou coma.

Feocromocitoma: A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, desse modo, estimular a liberação de catecolamida tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

Pacientes com risco especial: A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrófia prostática ou estreitamento uretral.

Condições Abdominais Agudas: A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade: Não estão ainda disponíveis estudos longos que demonstrem a potencial carcinogenicidade e mutagenicidade da morfina.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FD&C nº 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: a morfina deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazídicos, outros tranquilizantes e álcool) devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Relaxantes Musculares: a morfina pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes e levar a certo grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: analgésicos agonistas/antagonistas (por exemplo, nalbufina) devem ser administrados com cautela em pacientes que estão em tratamento com analgésicos opioides agonistas. Nesta situação a associação de analgésicos agonista/antagonista pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (MAO): a morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Nestes casos recomenda-se suspender o tratamento por pelo menos 14 dias devido à possibilidade de potencialização de efeitos do opioide como ansiedade, confusão mental, depressão respiratória e coma.

Cimetidina: há um caso isolado de confusão e depressão respiratória grave na associação de cimetidina e morfina em pacientes dialítico.

Diuréticos: a morfina pode reduzir a eficácia dos diuréticos pela indução da liberação de hormônios antidiuréticos. Morfina pode levar à retenção urinária por espasmo do esfínter da bexiga em homens com prostatismo.

Antibióticos: há algumas evidências de que a capacidade indutora enzimática da rifampicina pode reduzir as concentrações séricas de morfina e diminuir seu efeito analgésico; indução das enzimas responsáveis pela conversão de morfina para o metabólito ativo glicuronato não pareceu ocorrer.

Benzodiazepínicos: Efeito sedativo aditivo pode ser esperado entre os analgésicos opioides e benzodiazepínicos. Este efeito aditivo tem sido relatado quando há associação de morfina e midazolam.

Cisaprida: Tem sido relatado aumento da concentração de morfina no plasma quando há administração concomitante de cisaprida por via oral.

Metoclopramida: A metoclopramida potencializa a depressão do SNC causada pela morfina. O efeito da metoclopramida sobre a motilidade gástrica é reduzido pela morfina.

Antidepressivos tricíclicos: Quando administrados a pacientes com câncer, em uso de solução oral de morfina, a clomipramida e a amitriptilina aumentaram significativamente a disponibilidade de morfina no plasma. Nota-se, entretanto, que a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina por esses fármacos pode ser atribuída apenas pelo aumento da biodisponibilidade da morfina. A dose de tricíclicos a ser utilizada concomitantemente com morfina, em tratamento da dor de câncer, é melhor estipulada pela avaliação clínica do que por dados farmacocinéticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C, protegido da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Dimorf® Comprimidos é plano, sulcado, medindo 7mm de diâmetro.

Comprimidos 10 mg - Cor branca.

Comprimidos 30 mg - Cor verde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose deve ser individualizada pelo médico de acordo com a gravidade da dor, levando-se em consideração a idade e o peso do paciente.

Posologia

Adultos: 15 a 30 mg cada 4 horas ou segundo orientação médica.

Para a dor de pacientes terminais deve-se montar um esquema posológico a cada 4 horas até encontrar o nível desejado de analgesia. Caso o paciente esteja recebendo outros analgésicos narcóticos, equilibrar as dosagens de modo a alcançar a analgesia necessária.

Redução da Dosagem de Morfina: Durante os 2 a 3 dias do alívio efetivo da dor, o paciente pode dormir por muitas horas. Isto pode ser mal interpretado, como efeito excessivo da dose do analgésico, ao invés de primeiro sinal do alívio da dor no paciente fatigado. A dose, portanto, deve ser mantida por no mínimo 3 dias antes da redução, se a atividade respiratória e outros sinais vitais forem adequados. Após êxito no alívio da dor grave, devem ser feitas tentativas periódicas de redução da dose do narcótico. Doses menores ou completa descontinuação do analgésico narcótico pode vir a ser praticável devido às mudanças fisiológicas ou melhora do estado mental do paciente.

Abuso e Dependência do Fármaco: Assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. Eles podem aumentar a dose sem consultar o médico e subsequentemente podem desenvolver a dependência física do fármaco. Em tais casos a descontinuidade abrupta pode precipitar sintomas típicos de abstinência, incluindo convulsões. Portanto o fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que se tenha à informação do uso de dosagens excessivas por longos períodos.

No tratamento de pacientes com doenças terminais, o benefício do alívio da dor pode ter mais valor do que a possibilidade de dependência do fármaco.

Pacientes idosos: O cuidado deve ser exercitado na escolha da dose inicial em pacientes idosos, usualmente iniciando pela dose mínima. Assim como todos os opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes debilitados e com intolerância. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides são, depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca.

As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais observados em pacientes ambulatoriais do que naqueles que não sofrem dor grave. Em tais pacientes, são aconselháveis doses mais baixas. Algumas reações adversas podem ser diminuídas em pacientes ambulatoriais se os mesmos estiverem deitados.

Sistema Nervoso Central: Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam).

Gastrintestinal: Boca seca, anorexia, constipação e espasmo no trato biliar.

Cardiovascular: Rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope.

Geniturinário: Retenção urinária, efeito antidiurético e redução da libido e/ou impotência.

Alérgico: Prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema e raramente urticária hemorrágica.

Tratamento das Reações Adversas mais frequentes:

Constipação: Deve ser estimulado a ingestão hídrica ou outros líquidos. A administração concomitante de um laxante suave e um estimulante peristáltico junto com o produto pode ser uma medida preventiva efetiva necessária no tratamento dos pacientes com este problema. Se não ocorrer eliminação em 2 dias, deve ser administrado um enema para prevenir a obstrução.

No caso de ocorrer diarreia, o umedecimento em torno da obstrução fecal é uma possível causa que deve ser considerada antes das medidas antidiarreicas.

Náusea e Vômito: O uso de fenotiazidas e anti-histamínicos pode ser um tratamento efetivo para a náusea de fontes medular e vestibular respectivamente. Entretanto, estes fármacos podem potencializar os efeitos colaterais do narcótico ou do produto contra a náusea.

Sonolência (sedação): Uma vez conseguido o controle da dor, a sedação indesejável pode ser minimizada pela titulação da dose, para um nível suficiente, para manter a dor tolerável ou um estado livre de dor. Geralmente os efeitos colaterais são revertidos por antagonistas narcóticos, como a naloxona.

Efeitos no músculo: É possível ocorrer um grave espasmo retovaginal em pacientes que receberam morfina intratecal. Os espasmos foram controlados com sucesso com midazolam.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Grave superdosagem com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida e às vezes bradicardia e hipotensão.

Podem ocorrer na superdosagem grave: apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e óbito.

Tratamento

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. O antagonista opioide naloxona

é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdosagem ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4 mg) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

O esvaziamento gástrico pode ser útil na remoção do fármaco não absorvido.

Reversão completa ou abrupta à overdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide blister/cartucho.

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/08/2014.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
15/08/2014		10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014		10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 mg e 30 mg em embalagem com 50 comprimidos
27/06/2014	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	- Inserção da frase sobre risco de dependência física/psíquica; - Atualização de informações no item eficácia.	VP e VPS	10 mg e 30 mg em embalagem com 5 blisters com 10 comprimidos.
26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Unificação das bulas de todas as apresentações/ formas farmacêuticas	VP e VPS	10 mg e 30 mg em embalagem com 5 blisters com 10 comprimidos.
24/06/2014	0495705/14-9	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	0495705/14-9	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	10 mg e 30 mg em embalagem com 5 blisters com 10 comprimidos.

Dimorf® LC**sulfato de morfina**

**Cápsulas contendo microgrânulos
de liberação cronogramada
30 mg, 60 mg e 100 mg**

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIMORF® LC **sulfato de morfina**

APRESENTAÇÕES

Cápsulas contendo microgrânulos de liberação cronogramada de:

30 mg em caixa com 60 cápsulas.

60 mg em caixa com 60 cápsulas.

100 mg em caixa com 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula com microgrânulos de liberação cronogramada contém:

sulfato de morfina pentaídratado equivalente a 30 mg 60 mg 100 mg de sulfato de morfina

excipiente de cronoliberação q.s.p. 1 cápsula ... 1 cápsula ..1 cápsula

(Excipientes: lactose, dimeticona, microgrânulos de sacarose, trietil citrato, dióxido de silício, eudragit, talco).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Dimorf® LC cápsulas com microgrânulos de liberação cronogramada está indicado para o alívio da dor intensa aguda e crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em publicação divulgada pela Cochrane Database, os autores realizaram uma atualização da revisão sistemática realizada previamente e publicada em 2003. Nessa edição, os autores citam que a morfina, tanto de liberação imediata quanto a de liberação controlada, ainda é o analgésico de escolha para a dor oncológica moderada a severa. Além dos 45 estudos publicados anteriormente, os autores incluíram agora, outros 9 estudos, totalizando 3749 pacientes avaliados. Concluíram, portanto, dentro dos resultados positivos apresentados nesses estudos, que há evidências suficientes para demonstrar a eficácia da morfina via oral.

Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 17 (4): CD003868

Tassain et cols publicaram um estudo prospectivo, em 2002, visando avaliar o impacto cognitivo nos pacientes que fizeram uso prolongado (12 meses) de morfina liberação controlada. A dose utilizada por esses pacientes variou de 40 a 140 mg/dia. Diversos métodos de avaliação neuropsicológica foram utilizados de modo a explorar a capacidade de atenção, equilíbrio psicomotor e memória nos pacientes analisados durante o período. Este estudo demonstrou que o uso por 12 meses de morfina não interferiu no comportamento cognitivo. Ao contrário, como consequência da melhora da dor, houve melhora do humor e da qualidade de vida desses pacientes.

Tassain V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, De'gieux , Chauvin M, et. al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic noncancer pain. Pain. 2003; 389–400.

A eficácia e segurança da morfina de liberação controlada para o tratamento de dor crônica não oncológica foi avaliada em um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo encoberto, controlado por

placebo. Quarenta e nove pacientes foram avaliados. Os autores concluíram que o estudo demonstrou eficácia suficiente para a morfina, em doses entre 20 a 180 mg/dia, para esse tipo de paciente. Além dos scores de dor, houve melhora na imobilidade causada pela dor crônica, melhora na tolerância aos exercícios, humor e distúrbios relacionados ao sono.

Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, et al. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain – results of a double-blind placebo controlled trial. Pain. 2002; 97(3): 223-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A morfina é um analgésico narcótico potente destinado especialmente para o controle da dor aguda que não responde aos analgésicos tradicionais.

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e miose.

A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à mesma.

A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimiorreceptor da zona do gatilho.

Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao stress cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides.

Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor.

Pelo menos dois tipos de receptores de opioides (mu e Kappa) mediam a analgesia.

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor mu, amplamente distribuídos através do SNC, especialmente de sistema límbico (côrtez frontal, côrtez temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo, assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores Kappa estão localizados primariamente na coluna vertebral e no côrtez cerebral.

O limiar periférico ou a não resposta ao estímulo nociceptivo não é afetado, deixando intactos os reflexos monossinápticos como o patelar ou tendão de Aquiles.

Após a administração da morfina por via oral, cerca de cinquenta por cento da morfina, que atingirá o compartimento central intacto, chega dentro de 30 minutos.

A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance.

A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9 a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7 a 10% por via biliar.

Dimorf® LC cápsulas, devido a sua liberação cronogramada, permite que a substância ativa seja liberada gradualmente em um período de 12 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIMORF® LC cápsulas com microgrânulos de liberação cronogramada está contraindicado em pacientes sensíveis à morfina, com depressão ou insuficiência respiratória grave, depressão do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária, crise de asma brônquica, arritmia cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, aumento da pressão intracraniana, lesões cerebrais, tumor cerebral, alcoolismo crônico, *delirium*

tremens, desordens convulsivas, após cirurgia do trato biliar, cirurgia no abdômen e anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf® LC está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Dimorf® LC está apenas indicado para uso pós-operatório se o paciente já fazia uso previamente à cirurgia, ou se a dor no período pós-operatório for de moderada a intensa e persistir por um longo período de tempo e a dose adequada de Dimorf® estiver titulada.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.
Este medicamento contém lactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DIMORF® LC cápsulas deve ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intraocular/intracraniana e em pacientes com lesão cerebral. Deve ser administrado em doses reduzidas a pacientes que estejam tomando conjuntamente outros analgésicos gerais, fenotiazidas, outros tranquilizantes, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC, inclusive álcool. A miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana.

Depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma podem ocorrer.

Pode ocorrer convulsão em consequência de altas doses em pacientes com história pregressa de convulsão. Estes pacientes deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com morfina.

Os efeitos depressores da morfina sobre a respiração e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cérebro espinhal podem ser exacerbados na presença de aumento da pressão intracraniana.

Deve ser utilizada com cuidado durante crises de asma, levando em conta o fato de que pode causar hipotensão, mascarar o diagnóstico de condições abdominais agudas, deve ter dose reduzida para pacientes idosos, debilitados, com problemas renais ou hepáticos, mal de Addison's, hipotireoidismo, estreitamento uretral e hipertrófia da próstata, depressão do SNC ou coma, psicose tóxica, alcoolismo agudo, *delirium tremens*, hipotireoidismo, cifoescoliose ou incapacidade para deglutição. Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda. Opioides podem elevar os níveis séricos de amilase.

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta. Como outros narcóticos a morfina pode causar hipotensão ortostática.

A morfina pode causar dependência física ou psíquica.

A dependência física é um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência específica que pode ser produzida pela interrupção abrupta, redução rápida da dose, diminuindo o nível sanguíneo da droga e/ou administração de um antagonista.

A abstinência do opioide ou síndrome de abstinência é caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midriase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Carcinogenicidade / Mutagenicidade / Infertilidade: Não há relatos de efeitos carcinogênicos em animais ou humanos.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos Teratogênicos: Estudos adequados sobre a reprodução em animais não foram realizados para determinar se a morfina afeta a fertilidade nos machos ou fêmeas. Não existem estudos bem controlados em mulheres, mas dados de pós-comercialização não apresentam qualquer evidência de efeitos adversos sobre o feto após o uso (curto prazo) na rotina clínica. Embora não haja risco claramente definido, não pode excluir a possibilidade de dano infrequente ou sutil para o feto humano.

O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual). O sulfato de morfina só deve ser administrado em pacientes grávidas quando não há outro método de controle da dor e que serão monitoradas durante o parto.

Amamentação: A morfina é excretada no leite humano. Por esta razão, deve haver muito cuidado na administração a pacientes que estejam amamentando.

Durante o tratamento com o Dimor® LC cápsulas pode haver alteração das habilidades mentais e/ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como dirigir veículos e operar máquinas, portanto, o paciente deve ser alertado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina peridural.

Uso Pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram definitivamente estabelecidas. As crianças até dois anos de idade podem ser mais susceptíveis aos efeitos do fármaco, especialmente aos efeitos depressores respiratórios. Pacientes pediátricos em tratamento com analgésicos opioides podem apresentar excitação paradoxal. Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada.

A farmacocinética da morfina em pacientes com menos de 18 anos de idade não foi estudada. As doses disponíveis podem não ser apropriadas para pacientes pediátricos muito jovens.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano: O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Variações pupilares (miose) podem ocorrer. Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Os médicos devem ter em mente a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência Renal ou Hepática: A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar: Deve ser usado com cautela em pacientes com doenças do trato biliar, incluindo pancreatite aguda.

Desordens do Sistema Urinário: O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrofia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Asma e Outras Condições Respiratórias: A morfina deve ser usada com precaução em pacientes com crise aguda de asma, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale* e em pacientes com a reserva respiratória substancialmente diminuída, na depressão respiratória preexistente, hipóxia ou hipercapnia. Nesses pacientes, mesmo doses terapêuticas usuais de opioides podem diminuir a função respiratória enquanto aumentam simultaneamente a resistência das vias aéreas respiratórias a ponto de apneia.

Efeito Hipotensivo: A administração de morfina pode resultar em grave hipotensão em paciente que tenha alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos.

Pacientes Ambulatoriais: Pacientes com reduzido volume de sangue circulante, função miocárdica prejudicada ou sob tratamento com fármacos simpatomiméticos devem ser monitorados para a possibilidade de hipotensão ortostática, uma complicaçāo frequente na analgesia de dose única de sulfato de morfina neuroaxial.

Efeitos não Teratogênicos: Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar sintomas de abstinência.

Interação com outros depressores do sistema nervoso central: A morfina deve ser usada com cuidado e em dose reduzida em pacientes que estejam recebendo simultaneamente outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnóticos-sedativos, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC como o álcool. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda ou coma.

Feocromocitoma: A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, desse modo, estimular a liberação de catecolamina tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

Pacientes com Risco Especial: A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral.

Condições Abdominais Agudas: A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.
Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: A morfina deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazídicos, outros tranquilizantes e álcool) devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Relaxantes Musculares: A morfina pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes e levar a um certo grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: Analgésicos agonistas/antagonistas (por exemplo, nalbufina) devem ser administrados com cautela em pacientes que estão em tratamento com analgésicos opioides agonistas. Nesta situação a associação de analgésicos agonista/antagonista pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (MAO): A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Nestes casos recomenda-se suspender o tratamento por pelo menos 14 dias devido à possibilidade de potencialização de efeitos do opioide como ansiedade, confusão mental, depressão respiratória e coma.

Cimetidina: Há um caso isolado de confusão e depressão respiratória grave na associação de cimetidina e morfina em pacientes dialíticos.

Diuréticos: A morfina pode reduzir a eficácia dos diuréticos pela indução da liberação de hormônios antidiuréticos. Morfina pode levar à retenção urinária por espasmo do esfínter da bexiga em homens com prostatismo.

Antibióticos: Há algumas evidências de que a capacidade indutora enzimática da rifampicina pode reduzir as concentrações séricas de morfina e diminuir seu efeito analgésico; indução das enzimas responsáveis pela conversão de morfina para o metabólito ativo glicuronato não pareceu ocorrer.

Benzodiazepínicos: Efeito sedativo aditivo pode ser esperado entre os analgésicos opioides e benzodiazepínicos. Este efeito aditivo tem sido relatado quando há associação de morfina e midazolam.

Cisaprida: Tem sido relatado aumento da concentração de morfina no plasma quando há administração concomitante de cisaprida por via oral.

Metoclopramida: A metoclopramida potencializa a depressão do SNC causada pela morfina. O efeito da metoclopramida sobre a motilidade gástrica é reduzido pela morfina.

Antidepressivos tricíclicos: Quando administrados a pacientes com câncer, em uso de solução oral de morfina, a clomipramida e a amitriptilina aumentaram significativamente a disponibilidade de morfina no plasma. Nota-se, entretanto, que a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina por esses fármacos pode ser atribuída apenas pelo aumento da biodisponibilidade da morfina. A dose de tricíclicos a ser utilizada concomitantemente com morfina, em tratamento da dor de câncer, é mais bem estipulada pela avaliação clínica do que por dados farmacocinéticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15º e 30º C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Dimorf® LC cápsulas é composto de grânulos de cor branca a creme.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIMORF® LC cápsulas contém microgrânulos especialmente fabricados com um excipiente de liberação cronogramada permitindo que a substância ativa seja liberada gradualmente em um período de 12 horas. Para pacientes com problemas de deglutição, a cápsula poderá ser aberta e os seus microgrânulos misturados a um alimento pastoso. **Os microgrânulos não devem ser mastigados, quebrados e/ou triturados, pois podem ser absorvidos rapidamente e gerar uma superdosagem.**

POSOLOGIA

Uma cápsula de 30 mg, 60 mg ou 100 mg a cada 12 horas ou segundo orientação médica.

Os pacientes que estão tomando morfina em comprimidos normais podem passar a tomar as cápsulas contendo microgrânulos de liberação cronogramada, conservando a mesma dosagem total diária (24 horas), levando-se em consideração que a dosagem deve ser individualizada.

A maioria dos pacientes adapta-se bem com administrações a cada 12 horas podendo ser utilizadas também a cada 8 horas.

O paciente deve ser medicado com a menor dose eficaz possível.

Abuso e Dependência do Fármaco: Assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. Eles podem aumentar a dose sem consultar o médico e subsequentemente podem desenvolver a dependência física do fármaco. Em tais casos a descontinuidade abrupta pode precipitar sintomas típicos de abstinência, incluindo convulsões. Portanto o fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que se tenha a informação do uso de dosagens excessivas por longos períodos.

No tratamento de pacientes com doenças terminais, o benefício do alívio da dor pode ter mais valor do que a possibilidade de dependência do fármaco.

Pacientes idosos:

O cuidado deve ser exercitado na escolha da dose inicial em pacientes idosos, usualmente iniciando pela dose mínima. Assim como todos os opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes debilitados e com intolerância. O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca.

As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

Sistema Nervoso Central: Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso

concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam).

Gastrintestinais: Boca seca, anorexia, constipação e espasmo no trato biliar.

Cardiovasculares: Rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope.

Geniturinárias: Retenção urinária, efeito antidiurético e redução da libido e/ou impotência.

Alérgico: Prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema e raramente urticária hemorrágica.

Tratamento das Reações Adversas mais frequentes:

Constipação: Deve ser estimulado a ingestão hídrica ou outros líquidos. A administração concomitante de um laxante suave e um estimulante peristáltico junto com o produto pode ser medida preventiva efetiva necessária no tratamento dos pacientes com este problema. Se não ocorrer eliminação em 2 dias, deve ser administrado um enema para prevenir a obstrução.

No caso de ocorrer diarreia, o umedecimento em torno da obstrução fecal é uma possível causa que deve ser considerada antes das medidas antidiarreicas.

Náusea e Vômito: O uso de fenotiazinas e anti-histamínicos pode ser um tratamento efetivo para a náusea de fontes medular e vestibular respectivamente. Entretanto, estes fármacos podem potencializar os efeitos colaterais do narcótico ou do produto contra a náusea.

Sonolência (sedação): Uma vez conseguido o controle da dor, a sedação indesejável pode ser minimizada pela titulação da dose, para um nível suficiente, para manter a dor tolerável ou um estado livre de dor. Geralmente os efeitos colaterais são revertidos por antagonistas narcóticos, como a naloxona.

Efeitos no músculo: É possível ocorrer um grave espasmo retovaginal em pacientes que receberam morfina intratecal. Os espasmos foram controlados com sucesso com midazolam.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Grave superdosagem com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miosis, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida e às vezes bradicardia e hipotensão.

Podem ocorrer na superdosagem grave, apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e óbito.

Tratamento

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdosagem ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4 mg) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação

respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

O esvaziamento gástrico pode ser útil na remoção do fármaco não absorvido.

Reversão completa ou abrupta à overdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide blister/caixa.

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/08/2014.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
19/08/2014		10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2014		10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2014	IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	30 mg, 60 mg e 100 mg em caixas com 60 cápsulas.
27/06/2011	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	- Inserção da frase sobre risco de dependência física/psíquica; - Inserção da frase sobre risco de dependência física/psíquica; - Atualização de informações no item eficácia.	VP e VPS	30 mg, 60 mg e 100 mg em caixas com 60 cápsulas.
26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Unificação das bulas de todas as apresentações/ formas farmacêuticas	VP e VPS	30 mg, 60 mg e 100 mg em caixas com 60 cápsulas.
24/06/2014	0493662/14-1	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	0493662/14-1	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	30 mg, 60 mg e 100 mg em caixas com 60 cápsulas.

Dimorf[®]

sulfato de morfina pentaídratada

Solução Injetável 0,1 mg/mL e 0,2 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIMORF®

sulfato de morfina pentaídratada

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;

0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.

USO INTRAVENOSO, INTRATECAL E EPIDURAL

USO ADULTO

Composição:

Cada ampola contém: 0,1 mg/mL 0,2 mg/mL

sulfato de morfina pentaídratado equivalente a 0,1 mg 0,2 mg/mL de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. 1,0 mL 1,0 mL

(veículo: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

O sulfato de morfina é um analgésico opióide sistêmico, usado para o alívio da dor que não responde a nenhum outro analgésico narcótico sistêmico. O uso de morfina para o alívio da dor deve ser reservado para as manifestações dolorosas mais graves, como no infarto do miocárdio, lesões graves ou dor crônica severa associada ao câncer terminal. Aplicado por via peridural ou intratecal promove o alívio da dor por períodos maiores, sem a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

A administração peridural ou intratecal de pequenas doses provoca o alívio da dor por períodos mais prolongados diminuindo o risco de alguns efeitos colaterais e reações adversas.

É indicado também no alívio da dor do parto quando administrado pela via intratecal. Também é eficaz no controle da dor pós-operatória.

Na suplementação da anestesia geral, regional ou local. Além da analgesia, o fármaco pode aliviar a ansiedade e reduzir o trabalho do ventrículo esquerdo, diminuindo a pressão pré-carga. A morfina é também usada no tratamento da dispneia associada à insuficiência ventricular esquerda aguda e edema pulmonar. Cuidados devem ser tomados para evitar indução de depressão respiratória nesses pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo foi realizado com o objetivo de comparar fentanila e morfina quanto à analgesia e aos efeitos colaterais quando utilizadas em raquianestesia. Trinta e dois pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 75 anos, estado físico ASA I, II ou III, submetidos a procedimentos nos quais a raquianestesia era indicada, foram distribuídos em dois grupos: grupo F = fentanila (10 µg) e grupo M = morfina (50 µg), ambos associados a 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%. Os pacientes foram avaliados 1; 6; 12 e 24 horas após o bloqueio, sendo indagados quanto a prurido, náusea/vômitos, sonolência, depressão respiratória, retenção urinária e início do aparecimento de dor. Analisando-se os resultados obtidos, conclui-se que a morfina ofereceu melhor qualidade ao procedimento anestésico por proporcionar maior tempo de analgesia, com efeitos colaterais não significativamente maiores que aqueles causados com o uso da fentanila.

	Grupo F (n = 16)	Grupo M (n = 16)	P
Prurido	1 (6,3%)	3 (18,8%)	0,60
Náusea e vômitos	0 (0%)	2 (12,5%)	0,48
Sonolência	5 (31,3%)	2 (12,5%)	0,39
Retenção urinária	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1,00
Tempo de analgesia	7,18 ± 1,8	13,1 ± 6,5	0,02

Myasi M, Pinho I, Silva VCA, Moraes Jr AV. Estudo comparativo entre morfina e fentanil em raquianestesia: efeitos colaterais e dor pós-operatória. Rev Bras Anestesiol, 2002; 51 (Supl 29): CB016A

Um estudo avaliou a eficácia e segurança da morfina intratecal para o controle da dor pós-operatória em crianças. Um total de 187 crianças, com idade média de 5,6 +/- 5,1, foram avaliadas após receberem dose de morfina intratecal, que variou de 4 a 5 mcg/kg. O controle da dor foi satisfatório para esses pacientes; o tempo médio para a primeira dose do opioide de resgate foi 22,4 horas. Em relação aos efeitos colaterais, a incidência de náusea e vômitos, pruridos e retenção urinária foi de 32%, 37% e 6%, respectivamente. Os autores concluíram, portanto, que baixas doses de morfina intratecal, na população pediátrica, pode ser útil e seguro para analgesia pós-operatória.

Ganesh A, Kim A, Casale P, Cucchiaro G. Low-Dose Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia in Children. Anesth Analg 2007;104:271-6.

Em estudo duplo cego e randomizado, os autores avaliaram a qualidade da analgesia e a severidade dos efeitos colaterais da morfina administrada por via intratecal para analgesia pós-operatória de cesareanas. As 100 parturientes selecionadas foram divididas em 5 grupos onde receberam baixa dose de bupivacaina pesada (7,5mg) em adição às seguintes doses de morfina: 0,0mg (grupo controle), 0,1, 0,2, 0,3 ou 0,4mg. Cada paciente recebeu PCA (analgesia controlada pelo paciente) de morfina intravenosa após a cirurgia para manejo da dor (resgate). Como resultado, os autores encontraram que o consumo de morfina na PCA foi maior no grupo controle (0,0mg) em relação aos demais grupos; não houve diferença de consumo da morfina por via PCA IV entre os grupos 0,1 a 0,4mg, apesar do incremento das doses. Analisando os efeitos adversos, não houve diferença entre os grupos em relação a náusea e vômitos, mas o prurido aumentou proporcionalmente às doses administradas. Assim, os autores concluíram que a dose de 0,1mg de morfina intratecal proporciona analgesia satisfatória para o pós-operatório de cesareanas, sendo esta dose comparável com altas doses de morfina pela mesma via (0,4mg), porém, com significante redução do prurido.

Girgin NK, Gubert A, Turker G, Aksu H, Nevra G. Intratecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations flow-dose intratecal morphine and spinal bupivacaine. Journal of Clinical Anesthesia (2008) 20, 180-185.

Foram estudados 20 pacientes, estado físico ASA I a III, submetidos à cirurgia de tórax, ambos os sexos, que foram distribuídos em três grupos. Ao Grupo I, foi administrado por um cateter peridural, 2 mg de morfina 0,1% na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia. Ao Grupo II foi administrada morfina por via venosa em bomba de infusão precedida de bolus de 50 mcg/kg, durante 30 horas e ao grupo III, morfina via peridural na dose 0,5 mg na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia, associada com morfina venosa em bomba de infusão precedida de bolus de 25 mcg/kg, por 30 horas. A analgesia foi avaliada por escala de graduação numérica de 0 a 10 (0 ausência da dor e 10 dor insuportável).

Pela escala de graduação numérica ocorreu redução da dor no Grupo I, momento observado de 12 horas, persistindo a dor nos demais momentos. Nos Grupos II e III mostrou significante diminuição da dor a partir de 18 horas em relação aos valores iniciais e em relação ao Grupo I. Houve maior necessidade de analgesia complementar no Grupo I.

Observou-se melhor efeito analgésico com morfina venosa ou com associação de vias venosa e peridural utilizando-se menores doses de morfina. O uso de morfina por tais vias oferece um efetivo método de analgesia para o pós-operatório de cirurgia de tórax com menores efeitos depressores respiratórios e emetogênicos.

Fonseca NM, Mandim BLSM, Amorim CG; Analgesia Pós-Toracotomia com associação de Morfina por Via Peridural e Venosa; Rev Bras Anestesiol. 2002; 52(5); 549-561

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e miose.

A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional a ela.

A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimiorreceptor da zona do gatilho.

Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor, podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao estresse cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor. Pelo menos dois tipos de receptores de opioides mediam a analgesia, os receptores μ e κ .

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor μ , amplamente distribuído através do SNC, especialmente no sistema límbico (côrte frontal, córte temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores κ estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córte cerebral.

O limiar periférico ou a não resposta ao estímulo nociceptivo não é afetado, deixando intactos os reflexos monossinápticos como o patelar ou tendão de Aquiles.

Reflexos autônomos não são afetados pela morfina peridural ou intratecal, razão pela qual exerce efeitos espasmogênicos no trato gastrintestinal que resultam na diminuição da atividade peristáltica. Sua capacidade em atravessar a barreira cerebral justifica seus efeitos sobre o SNC após administração venosa de morfina.

A demora em alcançar a analgesia após injeção peridural ou intratecal deve-se à sua pouca solubilidade lipídica e, portanto, sua característica hidrofílica explica a retenção no SNC e sua baixa liberação para a circulação sistêmica, com consequente efeito prolongado.

Aproximadamente 1/3 da morfina intravenosa liga-se a proteínas plasmáticas. A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance.

A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9% a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7% a 10% por via biliar.

O efeito ocorre dentro de 15 a 60 minutos após a injeção peridural ou intratecal e a analgesia dura até 24 horas. Devido a esta longa duração, a manutenção do controle da dor pode ser conseguida com baixas doses diárias (por estas duas vias) não necessitando usar a via intramuscular ou intravenosa.

Por via intravenosa o pico do efeito analgésico é obtido aos 20 minutos e a duração da ação analgésica é de 4 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIMORF® está contraindicado naquelas condições médicas que impedem a administração de opioides pela via intravenosa, alergia à morfina e outros opioides, asma brônquica aguda, obstrução das vias aéreas superiores, estados convulsivos, arritmias cardíacas, coma ou alteração do estado de consciência, estado de choque, aumento da pressão intracraniana ou cerebroespinhal, tumor cerebral, íleo paralítico, obstrução intestinal, alcoolismo agudo e *delirium tremens*.

A administração de morfina por via peridural ou intratecal está contraindicada na presença de infecção no local da injeção, terapia anticoagulante, diátese hemorrágica ou condição médica que contra indique as técnicas peridural ou intratecal.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A atividade sexual aumenta o trabalho cardíaco e pode trazer riscos para pacientes cardiopatas e vasculopatas. O carbonato de lodenafila pode provocar uma diminuição discreta e transitória da pressão arterial. Por isso, é importante avaliar o risco cardiovascular antes de iniciar o tratamento.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Pacientes com predisposição ao priapismo como portadores de anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia devem buscar aconselhamento médico antes de fazer uso de **Helleva®**.

Não há recomendações especiais quanto à habilidade de dirigir ou de operar máquinas.

Helleva® não deve ser usado por mulheres e crianças. Não existem estudos com carbonato de lodenafila em crianças e mulheres, gestantes ou não gestantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapia Parenteral – Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída. Injeção intravenosa rápida de morfina e outros analgésicos narcóticos aumenta a incidência de reações adversas, depressão respiratória grave, hipotensão arterial, apneia, colapso circulatório periférico, parada cardíaca e reações anafiláticas. Estas preparações não devem ser administradas por via I.V. a menos que um antagonista narcótico e instalações para a respiração assistida ou controlada estejam disponíveis para uso imediato. Quando administrado especialmente por via I.V., o paciente deve estar deitado.

DIMORF® deve ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intraocular/intracraniana e em pacientes com lesões cerebrais. Deve ser administrado em doses reduzidas a pacientes que estejam tomando conjuntamente outros analgésicos gerais, fenotiazidas, outros tranquilizantes, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC, inclusive álcool. A miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana.

Depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma podem ocorrer.

Pode ocorrer convulsão em consequência de altas doses em pacientes com história pregressa de convulsão. Estes pacientes deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com morfina.

Os efeitos depressores da morfina sobre a respiração e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cérebro-espinal podem ser exacerbados na presença de aumento da pressão intracraniana.

Deve ser utilizada com cuidado durante crises de asma. Levando-se em conta o fato de que pode causar hipotensão e mascarar o diagnóstico de doenças abdominais agudas. A dose dever ser reduzida para pacientes idosos, debilitados, com problemas renais ou hepáticos, Doença de Addison, hipotiroidismo, estreitamento uretral e hipertrofia da próstata.

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta. Como outros narcóticos, a morfina pode causar hipotensão ortostática.

A morfina pode causar dependência física ou psíquica. A crise de abstinência vai ocorrer com a interrupção abrupta ou administração de um antagonista narcótico. A morfina e outros opioides produzem relaxamento, indiferença à dor e estresse, letargia e euforia. Os pacientes que recebem narcóticos regularmente por mais de alguns dias, podem apresentar sintomas leves, com a interrupção da terapia, que pode não ser reconhecida como crise de abstinência. No entanto, a maioria dos pacientes que recebem opioides por motivos de saúde não desenvolvem comportamento de busca de fármacos ou uso compulsivo de fármacos. Características da personalidade desempenham um papel importante na determinação de quais pacientes são mais propensos ao abuso de fármacos. A morfina deve ser usada somente se outros fármacos com menos riscos são inadequadas, e com o reconhecimento da possibilidade de que ele pode mascarar as manifestações significativas da doença que deverão ser identificados para o diagnóstico e tratamento adequados.

Gravidez: O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual). O sulfato de morfina só deve ser administrado em pacientes grávidas quando não há outro método de controle da dor e que serão monitoradas durante o parto.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação: A morfina é excretada no leite humano. Por esta razão, deve haver muito cuidado na administração a pacientes que estejam amamentando.

Carcinogenicidade/Mutagenicidade/Infertilidade: Não há relatos de efeitos carcinogênicos em animais ou humanos.

Dirigir veículos e operar máquinas: Durante o tratamento com DIMORF[®] pode haver alteração das habilidades mentais e/ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como dirigir veículos e operar máquinas. Portanto, o paciente deve ser alertado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina peridural.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram definitivamente estabelecidas. Estudos apropriados realizados até o momento não demonstraram problemas específicos que possam limitar o uso da morfina injetável em crianças com 1 mês de idade ou mais. Segurança e eficácia em crianças com menos de 1 mês de idade não foram estabelecidas.

Pressão intracraniana elevada ou trauma craniano: O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Variações pupilares (miose) podem ocorrer. Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Altas doses de sulfato de morfina neuroaxial podem produzir crises mioclônicas. Os médicos devem considerar a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência renal ou hepática: A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal. Portanto, extremo cuidado deve ser dado quando se administra morfina via peridural à pacientes nessas condições, visto que os altos níveis de sulfato de morfina sanguínea, devido à redução do clearance, podem levar alguns dias para diminuir.

Cirurgia ou doença do trato biliar: Como uma quantidade significante de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonicidade da musculatura lisa pode resultar em cólica biliar.

Desordens do sistema urinário: O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrrofia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Asma e outras condições respiratórias: A morfina deve ser usada com precaução em pacientes com crise aguda de asma, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale* e em pacientes com a reserva respiratória substancialmente diminuída, na depressão respiratória preeexistente, hipóxia ou hipercapnia. Nesses pacientes, mesmo doses terapêuticas usuais de opioides podem diminuir a função respiratória enquanto aumentam simultaneamente a resistência das vias respiratórias a ponto de apneia.

Efeito hipotensor: A administração de morfina pode resultar em grave hipotensão em paciente que tenha alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos.

Pacientes ambulatoriais: Pacientes com reduzido volume de sangue circulante, função miocárdica prejudicada ou sob tratamento com fármacos simpatomiméticos devem ser monitorados para a possibilidade de hipotensão ortostática, uma complicaçāo frequente na analgesia de dose única de sulfato de morfina neuroaxial.

Efeitos não teratogênicos: Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar sintomas de abstinência.

Interação com outros depressores do sistema nervoso central: A morfina deve ser usada com cuidado e em dose reduzida em pacientes que estejam recebendo simultaneamente outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnóticos-sedativos, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC como o álcool. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda ou coma.

Feocromocitoma: A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, deste modo, estimular a liberação de catecolamida, tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

Pacientes com risco especial: A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrófia prostática ou estreitamento uretral.

Condições abdominais agudas: A administração de morfina ou outros opioides pode mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Este medicamento pode causar doping.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

Deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz.

Não deve ser congelado e nem autoclavado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

DIMORF® é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIMORF® é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração venosa, peridural ou intratecal.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, e no caso de administração peridural ou intratecal, por profissionais habituados a estas técnicas e com o controle de complicações associadas com a administração peridural ou intratecal de morfina. Devido ao fato de a administração peridural ter sido associada a um reduzido potencial de efeitos adversos imediatos ou retardados em relação à administração intratecal, a via peridural deve ser usada sempre que possível. A administração intravenosa rápida pode resultar em rigidez da parede torácica.

Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando as vias de administração peridural ou intratecal são empregadas, o paciente deve ficar sob observação por pessoal técnico especializado e com acesso a equipamentos de ressuscitação, por no mínimo 24 horas. Foi relatada depressão respiratória grave, até 24 horas após administração peridural ou intratecal.

Utilizar técnica asséptica para administração.

POSOLOGIA:

Administração Intravenosa

A dose inicial deverá ser de 2 a 10 mg/70 kg de peso.

Administração Peridural

DIMORF® deverá ser administrado por via peridural somente por médicos com experiência na técnica, e somente em locais onde o adequado monitoramento do paciente seja possível. Equipamento de ressuscitação e específico antagonista (naloxona injetável) deverão estar imediatamente disponíveis para o controle da depressão respiratória, bem como das complicações resultantes de uma inadvertida injeção intratecal ou intravascular. (*Nota: a dose normalmente usada para injeção intratecal é 1/10 daquela usada na peridural*). Os pacientes deverão ser monitorados durante 24 horas após cada dose, porque uma depressão respiratória tardia pode ocorrer.

A localização correta da agulha ou do cateter no espaço peridural deve ser verificada antes da injeção de DIMORF®.

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:

- aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.
- administração de 5 mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Dosagem para via peridural em adultos: A dose inicial de 5 mg na região lombar pode proporcionar alívio da dor por até 24 horas e, se o adequado alívio da dor não for alcançado dentro de 1 hora, administrar cuidadosamente doses incrementais de 1 a 2 mg em intervalos suficientes para assegurar a eficácia necessária. Não mais que 10 mg/24 horas devem ser administrados.

Para infusão contínua, uma dose inicial de 2 a 4 mg/24 horas é recomendada.

Doses complementares de 1 a 2 mg podem ser administradas se o alívio da dor não foi alcançado inicialmente.

Administração Intratecal

A dosagem intratecal é normalmente 1/10 da dosagem peridural.

DIMORF® deverá ser administrado por via intratecal somente por médicos com experiência na técnica, e somente em locais onde o adequado monitoramento do paciente seja possível. Equipamento de ressuscitação e específico antagonista (naloxona injetável) deverão estar imediatamente disponíveis para o controle da depressão respiratória. Os pacientes deverão ser monitorados durante 24 horas após cada dose, porque uma depressão respiratória tardia pode ocorrer.

Dosagem para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,2 a 1 mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1 mL da ampola de DIMORF® e usar sempre a área lombar. Repetidas injeções intratecais de DIMORF® não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4 mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

Procedimentos Obstétricos e Ginecológicos

Considerando a analgesia multimodal, injeção de 0,03 a 0,1 mg da dose pode proporcionar analgesia pós-operatória em procedimentos obstétricos e ginecológicos.

Repetidas injeções intratecais de DIMORF® não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4 mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

A administração via peridural e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Pacientes idosos:

O cuidado deve ser exercitado nos pacientes idosos ou debilitados.

O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A administração peridural ou intratecal não elimina os riscos de reações adversas comuns aos analgésicos opioides sistêmicos.

Pode haver risco de dependência física, levando à síndrome de abstinência quando o fármaco é descontinuado.

O efeito mais sério observado durante a administração de sulfato de morfina é a depressão respiratória. Essa depressão pode ser grave e requerer intervenção.

A depressão respiratória pode ocorrer logo após a administração devido à redistribuição aos centros respiratórios no SNC.

Pode também ocorrer depressão respiratória tardia em até 24 horas após a administração do produto.

A administração intratecal e/ou em áreas torácicas causam mais depressão respiratória do que a peridural e/ou injeção em áreas lombares.

Necessitam contato médico imediato os seguintes eventos adversos:

Mais comuns:

- Respiração difícil ou agitada;
- respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial;
- lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis;
- falta de ar;
- respiração muito lenta.

De incidência não conhecida:

- Visão turva;
- convulsões;
- diminuição da frequência de micção;
- diminuição da quantidade de urina;
- dificuldade em urinar (gotejamento);
- tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada;
- dor ao urinar;
- suores;
- cansaço ou fraqueza.

Necessitam atendimento de emergência algum dos seguintes sintomas de superdosagem:

- lábios ou pele azulados;
- desmaio;
- batimento cardíaco irregular;
- tonturas;
- baixa pressão arterial ou pulso;
- batimentos cardíacos lentos;
- inconsciência.

Alguns eventos adversos podem ocorrer e geralmente não necessitam de atenção médica. Estes eventos podem desaparecer durante o tratamento.

De incidência não conhecida:

- Períodos menstruais irregulares ou ausentes;
- ansiedade;
- confusão;
- diminuição do interesse sexual;
- delírios;
- despersonalização;
- dificuldade de evacuar;
- falsa ou incomum sensação de bem-estar;
- alucinações;
- dor de cabeça;
- incapacidade de ter ou manter uma ereção;

- prurido cutâneo;
- perda da capacidade sexual, do desejo ou do desempenho;
- alterações menstruais;
- náuseas e vômitos;
- suspensão da menstruação.

Podem ocorrer também:

Prurido: A administração de dose peridural ou intratecal é acompanhada de prurido generalizado e está relacionada com a dose, mas não limitado ao local de administração. Pruridos, seguidos de infusão contínua de sulfato de morfina peridural ou intratecal, são ocasionalmente observados; essas reações não estão totalmente esclarecidas.

Retenção Urinária: A retenção urinária, que pode persistir de 10 a 20 horas seguida da administração peridural ou intratecal, é um efeito colateral frequente. Também é comum a ocorrência de retenção urinária durante os primeiros dias de hospitalização, no início da terapia com sulfato de morfina intratecal ou peridural contínua. Pode ser necessária a sondagem.

Sedação: A sedação excessiva não é comum, e não ocorre a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

Constipação: A constipação é frequentemente encontrada durante a infusão contínua de sulfato de morfina, pode comumente ser controlada pela terapia convencional.

Efeitos no músculo: É possível ocorrer um grave espasmo retovaginal em pacientes que receberam morfina intratecal. Os espasmos foram controlados com sucesso com midazolam.

Sistema Nervoso Central: Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam).

Também pode ocorrer diminuição da pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, sudorese aumentada, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem, hipotensão, náusea ou vômito, cansaço ou fraqueza.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Sinais e Sintomas

Grave superdosagem com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida e às vezes bradicardia e hipotensão. Podem ocorrer na superdosagem grave: apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e óbito.

Tratamento

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdosagem ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4 mg) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados. Reversão completa ou abrupta à overdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS N.º 1.0298.0097 (0,2 mg/mL)

MS N.º 1.0298.0363 (0,1 mg/mL)

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dimorf[®]

sulfato de morfina pentaídratada

Solução Injetável 1,0 mg/mL e 10,0 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIMORF®

sulfato de morfina pentaídratada

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.
10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, EPIDURAL E INTRATECAL

USO ADULTO

Composição:

Cada ampola contém: 1 mg/mL 10 mg/mL
sulfato de morfina pentaídratado equivalente a 2 mg 10 mg de sulfato de morfina
veículo estéril q.s.p. 2 mL 1 mL
(excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

O sulfato de morfina é um analgésico sistêmico, usado para o alívio da dor que não responde a nenhum outro analgésico narcótico sistêmico. O uso de morfina para o alívio da dor deve ser reservado para as manifestações dolorosas mais graves, como no infarto do miocárdio, lesões graves ou dor crônica severa associada ao câncer terminal.

Aplicado por via peridural ou intratecal promove o alívio da dor por períodos maiores, sem a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

A administração peridural ou intratecal de pequenas doses provoca o alívio da dor por períodos mais prolongados, diminuindo o risco de alguns efeitos colaterais e reações adversas.

É indicado também no alívio da dor do parto quando administrado pela via intratecal. Também é eficaz no controle da dor pós-operatória e na suplementação da anestesia geral, regional ou local. Além da analgesia, o fármaco pode aliviar a ansiedade e reduzir o trabalho do ventrículo esquerdo, diminuindo a pressão pré-carga. A morfina é também usada no tratamento da dispneia associada à insuficiência ventricular esquerda aguda e edema pulmonar. Cuidados devem ser tomados para evitar indução de depressão respiratória nesses pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo foi realizado com o objetivo de comparar fentanila e morfina quanto à analgesia e aos efeitos colaterais quando utilizadas em raquianestesia. Trinta e dois pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 75 anos, estado físico ASA I, II ou III, submetidos a procedimentos nos quais a raquianestesia era indicada, foram distribuídos em dois grupos: grupo F = fentanila (10 µg) e grupo M = morfina (50 µg), ambos associados a 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%. Os pacientes foram avaliados 1; 6; 12 e 24 horas após o bloqueio, sendo indagados quanto a prurido, náusea/vômitos, sonolência, depressão respiratória, retenção urinária e início do aparecimento de dor. Analisando-se os resultados obtidos, conclui-se que a morfina ofereceu melhor qualidade ao procedimento anestésico por proporcionar maior tempo de analgesia, com efeitos colaterais não significativamente maiores que aqueles causados com o uso da fentanila.

	Grupo F (n = 16)	Grupo M (n = 16)	P
Prurido	1 (6,3%)	3 (18,8%)	0,60
Náusea e vômitos	0 (0%)	2 (12,5%)	0,48
Sonolência	5 (31,3%)	2 (12,5%)	0,39
Retenção urinária	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1,00
Tempo de analgesia	7,18 ± 1,8	13,1 ± 6,5	0,02

Myasi M, Pinho I, Silva VCA, Moraes Jr AV. Estudo comparativo entre morfina e fentanil em raquianestesia: efeitos colaterais e dor pós-operatória. *Rev Bras Anestesiol*, 2002; 51 (Supl 29): CB016A

Um estudo avaliou a eficácia e segurança da morfina intratecal para o controle da dor pós-operatória em crianças. Um total de 187 crianças, com idade média de 5,6 +/- 5,1, foram avaliadas após receberem dose de morfina intratecal, que variou de 4 a 5 mcg/kg. O controle da dor foi satisfatório para esses pacientes; o tempo médio para a primeira dose do opioide de resgate foi 22,4 horas. Em relação aos efeitos colaterais, a incidência de náusea e vômitos, pruridos e retenção urinária foi de 32%, 37% e 6%, respectivamente. Os autores concluíram, portanto, que baixas doses de morfina intratecal, na população pediátrica, pode ser útil e seguro para analgesia pós-operatória.

Ganesh A, Kim A, Casale P, Cucchiaro G. Low-Dose Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia in Children. *Anesth Analg* 2007;104:271-6.

Pesquisadores avaliaram o efeito analgésico da morfina, administrada por via peridural, em combinação com clonidina, sobre o consumo de anestésico inalatório (isoflurano) no intra-operatórios e no consumo de medicação analgésica após a cirurgia em crianças. Como resultado, os autores observaram que o consumo do analgésico de resgate foi muito menor no Grupo que utilizou a morfina, quando comparados aos que não utilizaram tal analgésico, sendo que, neste grupo, 53,8% não necessitaram de analgesia de resgate. Concluíram, portanto, que a infusão de morfina, por via peridural, promoveu a redução da necessidade de anestésico inalatório no período intra-operatório, além de proporcionar analgesia pós-operatória de qualidade.

Klamt JG, Santoni M, Garcia LV, Stocche RM. Analgesia perioperatória com infusão peridural contínua da combinação de morfina e clonidina em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos abdominais. *Rev Bras Anestesiol*. 2007; 57 (6): 606-617

Harris et cols publicaram um estudo randomizado e duplo encoberto onde foi avaliada a eficácia analgésica para alívio rápido da dor oncológica severa em 62 pacientes, comparando a via intravenosa com a via oral. O estudo concluiu que a morfina intravenosa é superior a via oral para controle imediato da dor severa. Ambos os métodos (titulação via intravenosa e administração via oral) demonstraram resultados comparáveis após 24 horas de tratamento. Ambas as vias foram consideradas seguras.

Harris JT, Kumar KS, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliative Medicine*. 2003; 17: 248-256.

Em estudo publicado, os autores procuraram avaliar a segurança da administração de morfina intravenosa em idosos para o alívio da dor pós-operatória. De um total de 875 pacientes, 175 foram considerados idosos (idade superior a 70 anos). Os autores observaram que as doses totais de morfina, suficientes para alívio da dor, não foram diferentes entre os grupos (pacientes jovens e pacientes idosos). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos para a incidência de eventos adversos relacionados à morfina. Assim, os autores concluíram que a administração intravenosa de morfina na população idosa é segura e eficaz e, portanto, os mesmos protocolos de analgesia pós-operatória podem ser aplicados para essa população.

Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2002; 96: 17-23.

Foram estudados 20 pacientes, estado físico ASA I a III, submetidos à cirurgia de tórax, ambos os sexos, que foram distribuídos em três grupos. Ao Grupo I foi administrado por um cateter peridural, 2 mg de morfina 0,1% na indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia. Ao Grupo II foi administrada morfina por via venosa em bomba de infusão precedida de bolus de 50 mcg/kg, durante 30 horas e ao grupo III, morfina via peridural na dose 0,5 mg na

indução de anestesia, após 12 horas e 24 horas do final da cirurgia, associada com morfina venosa em bomba de infusão precedida de bolus de 25 mcg/kg, por 30 horas. A analgesia foi avaliada por escala de graduação numérica de 0 a 10 (0 ausência da dor e 10 dor insuportável).

Pela escala de graduação numérica ocorreu redução da dor no Grupo I, momento observado de 12 horas, persistindo nos demais momentos. Nos Grupos II e III, mostrou significante diminuição da dor a partir de 18 horas em relação aos valores iniciais e em relação ao Grupo I. Houve maior necessidade de analgesia complementar no Grupo I.

Observou-se melhor efeito analgésico com morfina venosa ou com associação de vias venosa e peridural utilizando-se menores doses de morfina. Esta diferença foi expressiva quando menores quantidades de analgésicos complementares foram utilizadas nestes grupos, oferecendo um efetivo método de analgesia para o pós-operatório de cirurgia de tórax com menores efeitos depressores respiratórios e emetogênicos.

Fonseca NM, Mandim BLSM, Amorim CG; Analgesia Pós-Toracotomia com associação de Morfina por Via Peridural e Venosa; Rev Bras Anestesiol. 2002; 52(5); 549-561

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e mioses.

A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional a ela.

A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimiorreceptor da zona do gatilho.

Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor, podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao stress cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor. Pelo menos dois tipos de receptores de opioides mediam a analgesia, os receptores μ e κ .

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor μ , amplamente distribuído através do SNC, especialmente no sistema límbico (côrtez frontal, córtez temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores κ estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córtez cerebral.

O limiar periférico ou a não resposta ao estímulo nociceptivo não é afetado, deixando intactos os reflexos monossinápticos como o patelar ou tendão de Aquiles.

Reflexos autônomos não são afetados pela morfina peridural ou intratecal, razão pela qual exerce efeitos espasmogênicos no trato gastrintestinal que resultam na diminuição da atividade peristáltica. Sua capacidade em atravessar a barreira cerebral justifica seus efeitos sobre o SNC após administração venosa de morfina.

A demora em alcançar a analgesia após injeção peridural ou intratecal deve-se à sua pouca solubilidade lipídica e, portanto, sua característica hidrofílica explica a retenção no SNC e sua baixa liberação para a circulação sistêmica, com consequente efeito prolongado.

Aproximadamente 1/3 da morfina intravenosa liga-se a proteínas plasmáticas. A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance.

A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9% a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7% a 10% por via biliar.

O efeito ocorre dentro de 15 a 60 minutos após a injeção peridural ou intratecal e a analgesia dura até 24 horas. Devido a esta longa duração, a manutenção do controle da dor pode ser conseguida com baixas doses diárias (por estas duas vias) não necessitando usar a via intramuscular ou intravenosa.

Por via intravenosa o pico do efeito analgésico é obtido aos 20 minutos, para via intramuscular o pico de ação varia de 10 a 30 minutos após a administração e a duração da ação analgésica é de 4 a 5 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIMORF® está contraindicado naquelas condições médicas que impedem a administração de opioides pela via intravenosa, alergia à morfina e outros opioides, asma brônquica aguda, obstrução das vias aéreas superiores, estados convulsivos, arritmias cardíacas, coma ou alteração do estado de consciência, estado de choque, aumento da pressão intracraniana ou cerebroespinhal, tumor cerebral, ileo paralítico, obstrução intestinal, alcoolismo agudo e *delirium tremens*.

A administração de morfina por via peridural ou intratecal está contraindicada na presença de infecção no local da injeção, terapia anticoagulante, diátese hemorrágica ou condição médica que contra indique as técnicas peridural ou intratecal.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Terapia Parenteral – Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída. Injeção intravenosa rápida de morfina e outros analgésicos narcóticos aumenta a incidência de reações adversas, depressão respiratória grave, hipotensão arterial, apneia, colapso circulatório periférico, parada cardíaca e reações anafiláticas. Estas preparações não devem ser administradas por via I.V. a menos que um antagonista narcótico e instalações para a respiração assistida ou controlada estejam disponíveis para uso imediato. Quando administrado especialmente por via I.V., o paciente deve estar deitado. Cuidado ao injetar por via intramuscular em áreas refrigeradas ou em pacientes com hipotensão ou choque, uma vez que a perfusão diminuída pode impedir a absorção completa. Se repetidas injeções são administradas, uma quantidade excessiva de repente pode ser absorvida se a circulação normal for restabelecida.

DIMORF® deve ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intraocular/intracraniana e em pacientes com lesões cerebrais. Deve ser administrado em doses reduzidas a pacientes que estejam tomando conjuntamente outros analgésicos gerais, fenotiazidas, outros tranquilizantes, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC, inclusive álcool. A miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana.

Depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma podem ocorrer.

Pode ocorrer convulsão em consequência de altas doses em pacientes com história pregressa de convulsão. Estes pacientes deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com morfina.

Os efeitos depressores da morfina sobre a respiração e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cérebro-espinal podem ser exacerbados na presença de aumento da pressão intracraniana.

Deve ser utilizada com cuidado durante crises de asma. Levando-se em conta o fato de que pode causar hipotensão e mascarar o diagnóstico de doenças abdominais agudas. A dose dever ser reduzida para pacientes idosos, debilitados, com problemas renais ou hepáticos, Doença de Addison, hipotireoidismo, estreitamento uretral e hipertrofia da próstata. Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta. Como outros narcóticos, a morfina pode causar hipotensão ortostática.

A morfina pode causar dependência física ou psíquica. A crise de abstinência vai ocorrer com a interrupção abrupta ou administração de um antagonista narcótico. A morfina e outros opioides produzem relaxamento, indiferença à dor e estresse, letargia e euforia. Os pacientes que recebem narcóticos regularmente por mais de alguns dias, podem apresentar sintomas leves, com a interrupção da terapia, que pode não ser reconhecida como crise de abstinência. No entanto, a maioria dos pacientes que recebem opioides por motivos de saúde não desenvolvem comportamento de busca de drogas ou uso compulsivo de drogas. Características da personalidade desempenham um papel importante na determinação de quais pacientes são mais propensos ao abuso de drogas. A morfina deve ser usada somente se outras drogas com menos riscos são inadequadas, e com o reconhecimento da possibilidade de que ele pode mascarar as manifestações significativas da doença que deverão ser identificados para o diagnóstico e tratamento adequados.

Gravidez: O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual). O sulfato de morfina só deve ser administrado em pacientes grávidas quando não há outro método de controle da dor e serão monitoradas durante o parto.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação: A morfina é excretada no leite humano. Por esta razão, deve haver muito cuidado na administração a pacientes que estejam amamentando.

Carcinogenicidade/Mutagenicidade/Infertilidade: Não há relatos de efeitos carcinogênicos em animais ou humanos.

Dirigir veículos e operar máquinas: Durante o tratamento com DIMORF® pode haver alteração das habilidades mentais e/ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como dirigir veículos e operar máquinas. Portanto, o paciente deve ser alertado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina peridural.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram definitivamente estabelecidas.

Estudos apropriados realizados até o momento não demonstraram problemas específicos que possam limitar o uso da morfina injetável em crianças com 1 mês de idade ou mais. Segurança e eficácia em crianças com menos de 1 mês de idade não foram estabelecidas.

As crianças até dois anos de idade podem ser mais susceptíveis aos efeitos do fármaco, especialmente aos efeitos depressores respiratórios. Pacientes pediátricos em tratamento com analgésicos opioides podem apresentar excitação paradoxal. Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada. Cuidados adicionais devem ser tomados ao se administrar opioides a crianças com menos de 3 meses de idade.

Pressão intracraniana elevada ou trauma craniano: O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Variações pupilares (miose) podem ocorrer. Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Altas doses de sulfato de morfina neuroaxial podem produzir crises mioclônicas. Os médicos devem considerar a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência renal ou hepática: A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal. Portanto, extremo cuidado deve ser dado quando se administra morfina via peridural à pacientes nessas condições, visto que os altos níveis de sulfato de morfina sanguínea, devido à redução do clearance, podem levar alguns dias para diminuir.

Cirurgia ou doença do trato biliar: Como uma quantidade significante de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonicidade da musculatura lisa pode resultar em cólica biliar.

Desordens do sistema urinário: O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrófia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Asma e outras condições respiratórias: A morfina deve ser usada com precaução em pacientes com crise aguda de asma, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale* e em pacientes com a reserva respiratória substancialmente diminuída, na depressão respiratória preexistente, hipóxia ou hipercapnia. Nesses pacientes, mesmo doses terapêuticas usuais de opioides podem diminuir a função respiratória enquanto aumentam simultaneamente a resistência das vias respiratórias a ponto de apneia.

Efeito hipotensor: A administração de morfina pode resultar em grave hipotensão em paciente que tenha alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos.

Pacientes ambulatoriais: Pacientes com reduzido volume de sangue circulante, função miocárdica prejudicada ou sob tratamento com fármacos simpatomiméticos devem ser monitorados para a possibilidade de hipotensão ortostática, uma complicaçāo frequente na analgesia de dose única de sulfato de morfina neuroaxial.

Efeitos não teratogênicos: Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar sintomas de abstinência.

Interação com outros depressores do sistema nervoso central: A morfina deve ser usada com cuidado e em dose reduzida em pacientes que estejam recebendo simultaneamente outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnótico-sedativos, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC como o álcool. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda ou coma.

Feocromocitoma: A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, deste modo, estimular a liberação de catecolamida, tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

Pacientes com risco especial: A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrófia prostática ou estreitamento uretral.

Condições abdominais agudas: A administração de morfina ou outros opioides pode mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: a morfina deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazídicos, outros tranquilizantes e álcool) devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Relaxantes Musculares: A morfina pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes e levar a certo grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: Analgésicos agonistas/antagonistas (por exemplo, nalbufina) devem ser administrados com cautela em pacientes que estão em tratamento com analgésicos opioides agonistas. Nesta situação a associação de analgésicos agonistas/antagonistas pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (MAO): A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Nesses casos recomenda-se suspender o tratamento por pelo menos 14 dias devido à possibilidade de potencialização de efeitos do opioide como ansiedade, confusão mental, depressão respiratória e coma.

Cimetidina: Há um caso isolado de confusão e depressão respiratória grave na associação de cimetidina e morfina em pacientes dialíticos.

Diuréticos: A morfina pode reduzir a eficácia dos diuréticos pela indução da liberação de hormônios antidiuréticos. Morfina pode levar à retenção urinária por espasmo do esfínter da bexiga em homens com prostatismo.

Antibióticos: Há algumas evidências de que a capacidade indutora enzimática da rifampicina pode reduzir as concentrações séricas de morfina e diminuir seu efeito analgésico; indução das enzimas responsáveis pela conversão de morfina para o metabólito ativo glicuronato não pareceu ocorrer.

Benzodiazepínicos: Efeito sedativo aditivo pode ser esperado entre os analgésicos opioides e benzodiazepínicos. Este efeito aditivo tem sido relatado quando há associação de morfina e midazolam.

Cisaprida: Tem sido relatado aumento da concentração de morfina no plasma quando há administração concomitante de cisaprida por via oral.

Anestésicos locais: O uso prévio de cloroprocaína epidural foi relacionado à redução da duração da analgesia epidural da morfina.

Metoclopramida: A metoclopramida potencializa a depressão do SNC causada pela morfina. O efeito da metoclopramida sobre a motilidade gástrica é reduzido pela morfina.

Antidepressivos tricíclicos: Quando administrados a pacientes com câncer, em uso de solução oral de morfina, a clomipramida e a amitriptilina aumentaram significativamente a disponibilidade de morfina no plasma. Nota-se, entretanto, que a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina por esses fármacos pode ser atribuída apenas pelo aumento da biodisponibilidade da morfina. A dose de tricíclicos a ser utilizada concomitantemente com morfina, em tratamento da dor de câncer, é melhor estipulada pela avaliação clínica do que por dados farmacocinéticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

Deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz.

Não deve ser congelado e nem autoclavado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

DIMORF® é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIMORF® é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração venosa, peridural ou intratecal.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, e no caso de administração peridural ou intratecal, por profissionais habituados a estas técnicas e com o controle de complicações associadas com a administração peridural ou intratecal de morfina. Devido ao fato de a administração peridural ter sido associada a um reduzido potencial de efeitos adversos imediatos ou retardados em relação à administração intratecal, a via peridural deve ser usada sempre que possível. A administração intravenosa rápida pode resultar em rigidez da parede torácica.

Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando as vias de administração peridural ou intratecal são empregadas, o paciente deve ficar sob observação por pessoal técnico especializado e com acesso a equipamentos de ressuscitação, por no mínimo 24 horas. Foi relatada depressão respiratória grave, até 24 horas após administração peridural ou intratecal.

Utilizar técnica asséptica para administração.

POSOLOGIA:

Administração Intramuscular

A dose inicial deverá ser de 5 a 20 mg/70 kg de peso, sendo que a posologia para pacientes abaixo de 18 anos deverá ser indicada pelo médico.

Administração Intravenosa

A dose inicial deverá ser de 2 a 10 mg/70 kg de peso.

Administração Peridural

DIMORF® deverá ser administrado por via peridural somente por médicos com experiência na técnica, e somente em locais onde o adequado monitoramento do paciente seja possível. Equipamento de ressuscitação e específico antagonista (naloxona injetável) deverão estar imediatamente disponíveis para o controle da depressão respiratória, bem como das complicações resultantes de uma inadvertida injeção intratecal ou intravascular. (*Nota: a dose normalmente usada para injeção intratecal é 1/10 daquela usada na peridural*). Os pacientes deverão ser monitorados durante 24 horas após cada dose, porque uma depressão respiratória tardia pode ocorrer.

A localização correta da agulha ou do cateter no espaço peridural deve ser verificada antes da injeção de DIMORF®.

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:

- aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.
- administração de 5 mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Dosagem para via peridural em adultos: A dose inicial de 5 mg na região lombar pode proporcionar alívio da dor por até 24 horas e, se o adequado alívio da dor não for alcançado dentro de 1 hora, administrar cuidadosamente doses incrementais de 1 a 2 mg em intervalos suficientes para assegurar a eficácia necessária. Não mais que 10 mg/24 horas devem ser administrados.

Para infusão contínua, uma dose inicial de 2 a 4 mg/24 horas é recomendada.

Doses complementares de 1 a 2 mg podem ser administradas se o alívio da dor não foi alcançado inicialmente.

Administração Intratecal

A dosagem intratecal é normalmente 1/10 da dosagem peridural.

DIMORF® deverá ser administrado por via intratecal somente por médicos com experiência na técnica, e somente em locais onde o adequado monitoramento do paciente seja possível. Equipamento de ressuscitação e específico antagonista (naloxona injetável) deverão estar imediatamente disponíveis para o controle da depressão respiratória. Os pacientes deverão ser monitorados durante 24 horas após cada dose, porque uma depressão respiratória tardia pode ocorrer.

Dosagem para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,2 a 1 mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1 mL da ampola de DIMORF® e usar sempre a área lombar. Repetidas injeções intratecais de DIMORF® não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4 mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

Procedimentos Obstétricos e Ginecológicos

Considerando a analgesia multimodal, injeção de 0,03 a 0,1 mg da dose pode proporcionar analgesia pós-operatória em procedimentos obstétricos e ginecológicos.

Repetidas injeções intratecais de DIMORF® não são recomendadas. Uma infusão constante de naloxona (0,4 mg/h) por 24 horas após a injeção intratecal pode ser usada para reduzir a incidência de efeitos colaterais potenciais. Se a dor persistir, vias alternativas de administração deverão ser consideradas, visto que a experiência com doses repetidas de morfina pela via intratecal é reduzida.

A administração via peridural e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Pacientes idosos:

O cuidado deve ser exercitado nos pacientes idosos ou debilitados.

O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A administração peridural ou intratecal não elimina os riscos de reações adversas comuns aos analgésicos opioides sistêmicos.

Pode haver risco de dependência física, levando à síndrome de abstinência quando o fármaco é descontinuado.

O efeito mais sério observado durante a administração de sulfato de morfina é a depressão respiratória. Essa depressão pode ser grave e requerer intervenção.

A depressão respiratória pode ocorrer logo após a administração devido à redistribuição aos centros respiratórios no SNC.

Pode também ocorrer depressão respiratória tardia em até 24 horas após a administração do produto.

A administração intratecal e/ou em áreas torácicas causam mais depressão respiratória do que a peridural e/ou injeção em áreas lombares.

Necessitam contato médico imediato os seguintes eventos adversos:

Mais comuns:

- Respiração difícil ou agitada;
- respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial;
- lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis;
- falta de ar;
- respiração muito lenta.

De incidência não conhecida:

- Visão turva;
- convulsões;
- diminuição da frequência de micção;
- diminuição da quantidade de urina;
- dificuldade em urinar (gotejamento);
- tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada;
- dor ao urinar;
- suores;
- cansaço ou fraqueza.

Necessitam atendimento de emergência algum dos seguintes sintomas de superdosagem:

- lábios ou pele azulados;
- desmaio;
- batimento cardíaco irregular;
- tonturas;
- baixa pressão arterial ou pulso;
- batimentos cardíacos lentos;
- inconsciência.

Alguns eventos adversos podem ocorrer e geralmente não necessitam de atenção médica. Estes eventos podem desaparecer durante o tratamento.

De incidência não conhecida:

- Períodos menstruais irregulares ou ausentes;
- ansiedade;
- confusão;
- diminuição do interesse sexual;
- delírios;
- despersonalização;
- dificuldade de evacuar;
- falsa ou incomum sensação de bem-estar;
- alucinações;
- dor de cabeça;
- incapacidade de ter ou manter uma ereção;
- prurido cutâneo;

- perda da capacidade sexual, do desejo ou do desempenho;
- alterações menstruais;
- náuseas e vômitos;
- suspensão da menstruação.

Podem ocorrer também:

Prurido: A administração de dose peridural ou intratecal é acompanhada de prurido generalizado e está relacionada com a dose, mas não limitado ao local de administração. Pruridos, seguidos de infusão contínua de sulfato de morfina peridural ou intratecal, são ocasionalmente observados; essas reações não estão totalmente esclarecidas.

Retenção Urinária: A retenção urinária, que pode persistir de 10 a 20 horas seguida da administração peridural ou intratecal, é um efeito colateral frequente. Também é comum a ocorrência de retenção urinária durante os primeiros dias de hospitalização, no início da terapia com sulfato de morfina intratecal ou peridural contínua. Pode ser necessária a sondagem.

Sedação: A sedação excessiva não é comum, e não ocorre a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

Constipação: A constipação é frequentemente encontrada durante a infusão contínua de sulfato de morfina, pode comumente ser controlada pela terapia convencional.

Efeitos no músculo: É possível ocorrer um grave espasmo retovaginal em pacientes que receberam morfina intratecal. Os espasmos foram controlados com sucesso com midazolam.

Sistema Nervoso Central: Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam).

Também pode ocorrer diminuição da pressão arterial, batimento cardíaco acelerado, sudorese aumentada, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem, hipotensão, náusea ou vômito, cansaço ou fraqueza.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Sinais e Sintomas

Grave superdosagem com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida e às vezes bradicardia e hipotensão. Podem ocorrer na superdosagem grave: apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e óbito.

Tratamento

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdosagem ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4 mg) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados. Reversão completa ou abrupta à overdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA****ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA****USO RESTRITO A HOSPITAIS****Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.**

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dimorf®**sulfato de morfina****Solução Oral 10 mg/mL****Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.****MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIMORF®
sulfato de morfina

APRESENTAÇÕES

Solução oral 10 mg/mL - Cartucho com 1 frasco contendo 60 mL e conta-gotas graduado.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL de solução oral (correspondente a 32 gotas) contém:

sulfato de morfina pentaídratado equivalente a 10 mg de sulfato de morfina
 veículo q.s.p. 1 mL

(veículos: ciclamato de sódio, sacarina sódica, benzoato de sódio, propilenoglicol, sorbitol, ácido cítrico, aroma artificial de chocolate, cloreto de sódio, água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Dimorf® Solução Oral é indicado para o alívio da dor intensa aguda e crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em publicação divulgada pela Cochrane Database, os autores realizaram uma atualização da revisão sistemática realizada previamente e publicada em 2003. Nessa edição, os autores citam que a morfina, tanto de liberação imediata quanto a de liberação controlada, ainda é o analgésico de escolha para a dor oncológica moderada a severa. Além dos 45 estudos publicados anteriormente, os autores incluíram agora, outros 9 estudos, totalizando 3749 pacientes avaliados. Concluíram, portanto, dentro dos resultados positivos apresentados nesses estudos, que há evidências suficientes para demonstrar a eficácia da morfina via oral.

Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 17 (4): CD003868

Rosas et cols descreveram sua experiência no tratamento de 78 pacientes em uso de morfina oral para dor oncológica e concluíram que o uso de morfina é essencial para o tratamento da dor nos pacientes oncológicos, confirmando a morfina como excelente droga devido aos mínimos controlados eventos adversos.

Montejo-Rosas G, Flores-Siordia R, Castañeda-de La Lanz C, Zavala-Sánchez A, Nápoles-Echauri A. Immediate acting oral morphine sulfate in patients with cancer pain. Gac Med Mex. 1998; 134 (2): 161-7

Murino P publicou um estudo onde foi avaliada a ação analgésica da morfina oral para a dor oncológica durante as sessões de radioterapia. Os autores avaliaram a ação de 10 a 20 mg de morfina, administradas 20 a 60 minutos antes da sessão radioativa. Cento e quarenta pacientes foram avaliados e todos eles conseguiram concluir a programação de radioterapias, demonstrando a eficácia da morfina como analgésico para os pacientes com dor oncológica e que estão sendo submetidos à sessões de radioterapia.

Murino P, Mammucari M, Borrelli D, Pepe A, Giugliano MF, Morra A, et al. Role of immediate-release morphine (MIR) in the treatment of predictable pain in radiotherapy. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011; 25(2): 121-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

A morfina é um analgésico narcótico potente destinado especialmente para o controle da dor aguda que não responde aos analgésicos tradicionais.

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória relacionada com a dose, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o coração e mioses.

A morfina, como outros opioides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à mesma.

A depressão respiratória é consequência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimiorreceptor da zona do gatilho.

Embora não se tenham determinado completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos. Quando utilizadas como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao stress cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides.

Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial, ou se é inativo em cada tipo de receptor.

Pelo menos dois tipos de receptores de opioides (mu e Kappa) mediam a analgesia.

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor mu, amplamente distribuídos através do SNC, especialmente de sistema límbico (côrte frontal, córte temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo, assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores Kappa estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córte cerebral.

O limiar periférico ou a não resposta ao estímulo nociceptivo não é afetado, deixando intactos os reflexos monossinápticos como o patelar ou tendão de Aquiles.

Após a administração da morfina por via oral, cerca de cinquenta por cento da morfina, que atingirá o compartimento central intacto, chega dentro de 30 minutos.

A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance. O tempo para o efeito de pico na dose oral é de 1 a 2 horas. A duração de ação, somente em pacientes não tolerantes, para a forma oral, é de 4 a 5 horas.

A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9 a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7 a 10% por via biliar.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dimorf® Solução Oral é contraindicado em pacientes sensíveis à morfina ou a algum componente da fórmula. Também na depressão ou insuficiência respiratória, depressão grave do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária, crise de asma brônquica, arritmia cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, aumento da pressão intracraniana ou cerebroespinal, lesões cerebrais, tumor cerebral, alcoolismo crônico, *delirium tremens*, desordens convulsivas, após cirurgia do trato biliar, cirurgia no abdômen e anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf® Solução Oral está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências:

Dimorf® Solução Oral deve ser administrado com extremo cuidado em pacientes idosos ou debilitados, na presença de aumento da pressão intraocular/intracraniana, em pacientes com lesão cerebral. Deve ser administrado em doses reduzidas a pacientes que estejam tomando conjuntamente outros analgésicos gerais, fenotiazidas, outros tranquilizantes, antidepressivos tricíclicos e outros depressores do SNC, inclusive álcool. A miose pode obscurecer o curso da patologia intracraniana.

Depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma podem ocorrer.

Pode ocorrer convulsão em consequência de altas doses em pacientes com história pregressa de convulsão. Estes pacientes deverão ser observados cuidadosamente quando medicados com morfina.

Os efeitos depressores da morfina sobre a respiração e sua capacidade de elevar a pressão do fluido cérebro espinhal podem ser exacerbados na presença de aumento da pressão intracraniana.

Deve ser utilizada com cuidado durante crises de asma levando em conta o fato de que pode causar hipotensão, mascarar o diagnóstico de condições abdominais agudas, deve ter dose reduzida para pacientes idosos, debilitados, com problemas renais ou hepáticos, mal de Addison's, hipotireoidismo, estreitamento uretral, hipertrofia da próstata, depressão do SNC ou coma, psicose tóxica, alcoolismo crônico, *delirium tremens*, hipotireoidismo, cifoescoliose ou incapacidade para deglutição. Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda. Opioides podem elevar os níveis séricos de amilase.

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta. Como outros narcóticos, a morfina pode causar hipotensão ortostática.

A morfina pode causar dependência física ou psíquica.

A dependência física é um estado de adaptação que se manifesta por uma síndrome de abstinência específica que pode ser produzida pela interrupção abrupta, redução rápida da dose, diminuindo o nível sanguíneo do fármaco e/ou administração de um antagonista.

A abstinência do opioide ou síndrome de abstinência é caracterizada por alguns ou todos os seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorreia, bocejos, sudorese, tremores, piloereção, mialgia, midriase, irritabilidade, ansiedade, dores nas costas, dor nas articulações, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, ou aumento da pressão arterial, frequência respiratória, ou frequência cardíaca.

Carcinogenicidade / Mutagenicidade / Infertilidade: não há relatos de efeitos carcinogênicos em animais ou humanos.

Gravidez - Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos Teratogênicos: Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com sulfato de morfina. Também não se sabe se o sulfato de morfina pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Sulfato de morfina deve ser dado a uma mulher grávida somente se claramente necessário.

O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual). O sulfato de morfina só deve ser administrado em pacientes grávidas quando não há outro método de controle da dor, e que serão monitoradas durante o parto.

Amamentação: A morfina é excretada no leite humano. Por esta razão, deve haver muito cuidado na administração a pacientes que estejam amamentando.

Durante o tratamento com **Dimorf® Solução Oral** pode haver alteração das habilidades mentais e/ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente perigosas tais como dirigir veículos e operar máquinas. Portanto, o paciente deve ser alertado.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: Os efeitos farmacodinâmicos do sulfato de morfina utilizados no neuroeixo em idosos são mais variados que na população jovem. Os pacientes terão ampla variedade na dose inicial efetiva, no desenvolvimento de tolerância e na frequência e magnitude dos efeitos adversos associados conforme o aumento da dose. As doses iniciais devem estar baseadas na cuidadosa determinação clínica da dose eficaz, após se proceder à avaliação sobre a idade do paciente, enfermidade e habilidade em eliminar o fármaco, particularmente em pacientes recebendo sulfato de morfina peridural.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias. No entanto, observar precauções abaixo, e o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas. As crianças até dois anos de idade podem ser mais susceptíveis aos efeitos do fármaco, especialmente aos efeitos depressores respiratórios. Pacientes pediátricos em tratamento com analgésicos opioides podem apresentar excitação paradoxal. Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada. Cuidados adicionais devem ser tomados ao se administrar opioides a crianças com menos de 3 meses de idade.

A dose deve ser individualizada pelo médico de acordo com a gravidade da dor, levando-se em consideração a idade e o tamanho do paciente.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano: O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Variações pupilares (miose) podem ocorrer. Alterações da pupila causadas pela morfina podem mascarar a existência, extensão e curso de uma patologia intracraniana. Os médicos devem ter em mente a possibilidade das reações adversas causadas pelos opioides quando se verificar o estado mental alterado ou movimentos anormais em pacientes recebendo este tipo de tratamento.

Insuficiência Renal ou Hepática: A meia-vida de eliminação do sulfato de morfina pode ser prolongada nos pacientes com taxas metabólicas reduzidas e/ou com insuficiência hepática ou renal.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar: Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda.

Desordens do Sistema Urinário: O início da analgesia opioide neuroaxial está frequentemente associado com distúrbios de micção, especialmente em homens com hipertrófia prostática. São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Asma e Outras Condições Respiratórias: A morfina deve ser usada com precaução em pacientes com crise aguda de asma, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale* e em pacientes com a reserva respiratória substancialmente diminuída, na depressão respiratória preexistente, hipóxia ou hipercapnia. Nesses pacientes, mesmo doses terapêuticas usuais de opioides podem diminuir a função respiratória enquanto aumentam simultaneamente a resistência das vias aéreas respiratórias a ponto de apneia.

Efeito Hipotensivo: A administração de morfina pode resultar em grave hipotensão em paciente que tenha alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos.

Pacientes Ambulatoriais: Pacientes com reduzido volume de sangue circulante, função miocárdica prejudicada ou sob tratamento com fármacos simpatomiméticos devem ser monitorados para a possibilidade de hipertensão ortotástica, uma complicaçāo frequente na analgesia de dose única de sulfato de morfina neuroaxial.

Efeitos não Teratogênicos: Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar sintomas de abstinência.

Interação com outros depressores do sistema nervoso central: A morfina deve ser usada com cuidado e em dose reduzida em pacientes que estejam recebendo simultaneamente outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnótico-sedativos, antidepressivos tricílicos e outros depressores do SNC como o álcool. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda ou coma.

Feocromocitoma: A morfina e outros opioides podem induzir a liberação de histamina endógena e, desse modo, estimular a liberação de catecolamida tornando-os inadequados para pacientes com feocromocitoma.

Pacientes com Risco Especial: A morfina deve ser administrada com precaução e a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos ou debilitados e naqueles com graves danos na função hepática ou renal, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral.

Condições Abdominais Agudas: A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade: Não estão ainda disponíveis estudos longos que demonstrem a potencial carcinogenicidade e mutagenicidade da morfina.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: a morfina deve ser administrada com cautela em pacientes que recebem concomitantemente medicamentos inibidores do SNC (sedativos, hipnóticos, anestésicos em geral, antieméticos, fenotiazídicos, outros tranquilizantes e álcool) devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Relaxantes Musculares: a morfina pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes e levar a certo grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: analgésicos agonistas/antagonistas (por exemplo, nalbufina) devem ser administrados com cautela em pacientes que estão em tratamento com analgésicos opioides agonistas. Nesta situação, a associação de analgésicos agonista/antagonista pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (MAO): a morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Nestes casos recomenda-se suspender o tratamento por pelo menos 14 dias

devido à possibilidade de potencialização de efeitos do opioide como ansiedade, confusão mental, depressão respiratória e coma.

Cimetidina: há um caso isolado de confusão e depressão respiratória grave na associação de cimetidina e morfina em pacientes dialítico.

Diuréticos: a morfina pode reduzir a eficácia dos diuréticos pela indução da liberação de hormônios antidiuréticos. Morfina pode levar à retenção urinária por espasmo do esfínter da bexiga em homens com prostatismo.

Antibióticos: Há algumas evidências de que a capacidade indutora enzimática da rifampicina pode reduzir as concentrações séricas de morfina e diminuir seu efeito analgésico; indução das enzimas responsáveis pela conversão de morfina para o metabólito ativo glicuronato não pareceu ocorrer.

Benzodiazepínicos: Efeito sedativo aditivo pode ser esperado entre os analgésicos opioides e benzodiazepínicos. Este efeito aditivo tem sido relatado quando há associação de morfina e midazolam.

Cisaprida: Tem sido relatado aumento da concentração de morfina no plasma quando há administração concomitante de cisaprida por via oral.

Metoclopramida: A metoclopramida potencializa a depressão do SNC causada pela morfina. O efeito da metoclopramida sobre a motilidade gástrica é reduzido pela morfina.

Antidepressivos tricíclicos: Quando administrados a pacientes com câncer, em uso de solução oral de morfina, a clomipramida e a amitriptilina aumentaram significativamente a disponibilidade de morfina no plasma. Nota-se, entretanto, que a potencialização dos efeitos analgésicos da morfina por esses fármacos pode ser atribuída apenas pelo aumento da biodisponibilidade da morfina. A dose de tricíclicos a ser utilizada concomitantemente com morfina, em tratamento da dor de câncer, é melhor estipulada pela avaliação clínica do que por dados farmacocinéticos.

Anticolinérgicos: Anticolinérgicos ou outros medicamentos com atividade anticolinérgica quando usado concomitantemente com analgésicos opioides pode resultar em aumento do risco de retenção urinária e/ou constipação severa, que pode levar ao íleo paralítico.

Inibidores da P-glicoproteína (PGP): Com base nos relatórios publicados, os inibidores da PGP (por exemplo, quinidina) podem aumentar a absorção/exposição de sulfato de morfina cerca de duas vezes. Portanto, o cuidado deve ser exercitado quando o sulfato de morfina é coadministrado com inibidores da PGP.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C, protegido da luz. O produto não deve ser congelado.

O prazo de validade do produto é de 12 meses após a data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilizar medicamento com o prazo de validade vencido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: solução límpida e isenta de partículas estranhas. Cor variando de castanho e castanho claro. Odor e sabor característicos de chocolate.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem inicial pode ser reduzida após a obtenção de resposta inicial e manutenção da mesma por três dias. Para melhorar o sabor, o produto pode ser diluído em suco de fruta antes da ingestão.

POSOLOGIA

Dimorf® Solução Oral: cada 1 mL contém 10 mg de sulfato de morfina que corresponde a 32 gotas.

Dose oral em adultos:

De 5 a 30 mg a cada 4 horas ou conforme prescrição médica. A dosagem é uma variável dependente do paciente, portanto, doses adicionais podem ser necessárias para conseguir-se adequada analgesia.

Para o controle da dor crônica intensa, em pacientes com doença terminal estabelecida, este fármaco deve ser administrado regularmente a cada 4 horas, na menor dose que possibilite analgesia adequada.

Observação: A medicação pode suprimir a respiração em idosos, nos muito doentes e em pacientes com problemas respiratórios, portanto, são necessárias doses menores do medicamento para estes pacientes.

Redução da Dosagem de Morfina: Durante os 2 a 3 dias do alívio efetivo da dor, o paciente pode dormir por muitas horas. Isto pode ser mal interpretado como efeito excessivo da dose do analgésico, ao invés de primeiro sinal do alívio da dor no paciente fatigado. A dose, portanto, deve ser mantida por no mínimo 3 dias antes da redução, se a atividade respiratória e outros sinais vitais forem adequados. Após êxito no alívio da dor grave, devem ser feitas tentativas periódicas de redução da dose do narcótico. Doses menores ou completa descontinuação do analgésico narcótico pode vir a ser praticável devido às mudanças fisiológicas ou melhora do estado mental do paciente.

Dose Oral Pediátrica: A dose deve ser individualizada pelo médico de acordo com a gravidade da dor, levando-se em consideração a idade e o peso do paciente. Recomenda-se o uso de medidas calibradas, para evitar a superdosagem em crianças até 6 anos.

A dose média recomendada, na administração por via oral, é de 0,3 a 0,6 mg/kg.

Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada.

Cuidados adicionais devem ser tomados ao se administrar opioides a crianças com menos de 3 meses de idade.

Abuso e Dependência do Fármaco: Assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. Eles podem aumentar a dose sem consultar o médico e subsequentemente podem desenvolver a dependência física do fármaco. Em tais casos a descontinuidade abrupta pode precipitar sintomas típicos de abstinência, incluindo convulsões.

Portanto o fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que se tenha a informação do uso de dosagens excessivas por longos períodos.

No tratamento de pacientes com doenças terminais, o benefício do alívio da dor pode ter mais valor do que a possibilidade de dependência do fármaco.

Pacientes idosos:

O cuidado deve ser exercitado na escolha da dose inicial em pacientes idosos, usualmente iniciando pela dose mínima. Assim como todos os opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes debilitados e com intolerância.

O tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides, são depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca.

As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais observados em pacientes ambulatoriais do que naqueles que não sofrem dor grave. Em tais pacientes, são aconselháveis doses mais baixas. Algumas reações adversas podem ser diminuídas em pacientes ambulatoriais se os mesmos estiverem deitados.

Sistema Nervoso Central: Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam).

Gastrintestinal: Boca seca, anorexia, constipação e espasmo no trato biliar.

Cardiovascular: Rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope.

Geniturinário: Retenção urinária, efeito antidiurético e redução da libido e/ou impotência.

Alérgico: Prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema e raramente urticária hemorrágica.

Tratamento das Reações Adversas mais frequentes:

Constipação: Deve ser estimulado a ingestão hídrica ou outros líquidos. A administração concomitante de um laxante suave e um estimulante peristáltico junto com o produto pode ser uma medida preventiva efetiva necessária no tratamento dos pacientes com este problema. Se não ocorrer eliminação em 2 dias, deve ser administrado um enema para prevenir a obstrução.

No caso de ocorrer diarreia, o umedecimento em torno da obstrução fecal é uma possível causa que deve ser considerada antes das medidas antidiarreicas.

Náusea e Vômito: O uso de fenotiazidas e anti-histamínicos pode ser um tratamento efetivo para a náusea de fontes medular e vestibular, respectivamente. Entretanto, estes fármacos podem potencializar os efeitos colaterais do narcótico ou do produto contra a náusea.

Sonolência (sedação): Uma vez conseguido o controle da dor, a sedação indesejável pode ser minimizada pela titulação da dose, para um nível suficiente, para manter a dor tolerável ou um estado livre de dor. Geralmente os efeitos colaterais são revertidos por antagonistas narcóticos, como a naloxona.

Efeitos no músculo: É possível ocorrer um grave espasmo retovaginal em pacientes que receberam morfina intratecal. Os espasmos foram controlados com sucesso com midazolam.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Grave superdosagem com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, mioses, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida e às vezes bradicardia e hipotensão.

Podem ocorrer na superdosagem grave: apneia, colapso circulatório, parada cardíaca e óbito.

Tratamento

A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdosagem ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina.

Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4 mg) deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração.

Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa.

Oxigênio, fluidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados.

O esvaziamento gástrico pode ser útil na remoção do fármaco não absorvido.

Reversão completa ou abrupta à overdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/rótulo.

MS N.º 1.0298.0097

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2014.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
24/10/2014		10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014		10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/mL – cartucho com 1 frasco contendo 60 mL e contagotas graduado
27/06/2014	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	0508369/14-9	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	- Inserção da frase sobre risco de dependência física/psíquica; - Inserção da frase sobre risco de dependência física/psíquica; - Atualização de informações no item eficácia.	VP e VPS	10 mg/mL – cartucho com 1 frasco contendo 60 mL e contagotas graduado.
26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0503946/14-1	10450 – MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Unificação das bulas de todas as apresentações/ formas farmacêuticas	VP e VPS	10 mg/mL – cartucho com 1 frasco contendo 60 mL e contagotas graduado.
24/06/2014	0495968/14-0	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	0495968/14-0	10457 – MEDICAMENTO SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	10 mg/mL – cartucho com 1 frasco contendo 60 mL e contagotas graduado.