CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução gotas

10 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco contendo 60 mL de solução gotas + conta-gotas graduado.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

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

sulfato de morfina pentaidratado.....10 mg*

* equivalente à 8,81 mg de sulfato de morfina

veículo q.s.p. ..... 1 mL

Excipientes: ciclamato de sódio, sacarina sódica, benzoato de sódio, propilenoglicol, sorbitol, ácido cítrico monoidratado, aroma artificial de chocolate, cloreto de sódio, água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Dimorf® Solução Gotas de uso oral é indicado para o alívio da dor intensa aguda e crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Rosas et cols descreveram sua experiência no tratamento de 78 pacientes em uso de morfina oral para dor oncológica. Utilizou-se morfina por 3399 dias de tratamento, com média de 65 dias por paciente. O controle da dor foi adequado, pois passou de intensidade severa a leve em 96% dos pacientes. A média das doses diárias foi de 95,6 mg. Os autores concluíram que o uso de morfina é essencial para o tratamento da dor nos pacientes oncológicos, confirmando a morfina como excelente fármaco devido aos mínimos eventos adversos controlados.

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

Goughnour e colaboradores realizaram um estudo visando comparar a resposta analgésica entre comprimidos de sulfato de morfina de liberação controlada administrados a cada 12 horas e solução oral de sulfato de morfina administrada a cada 4 horas em 17 pacientes adultos com dor crônica severa relacionada ao câncer. Os pacientes foram randomizados para receber uma única dose de morfina de liberação controlada (30, 60 e 100 mg) ou solução oral (5 mg/mL). Não houve diferenças significativas na eficácia analgésica ou necessidade de morfina suplementar entre as duas apresentações. Ambas proporcionaram controle efetivo da dor com efeitos adversos mínimos.

Goughnour BR, Arkinstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. Cancer. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2294-7.

Foi realizado um estudo duplo-cego e randomizado para comparar a farmacocinética e eficácia clínica de comprimidos de morfina de liberação controlada com morfina solução oral em pacientes com dor relacionada ao câncer. Vinte e oito pacientes foram incluídos no estudo, para receberem comprimidos de morfina de liberação controlada (30, 60 e 100 mg) e solução oral (1 e 5 mg/mL). Os comprimidos foram administrados a cada 12 horas, com exceção dos pacientes que necessitavam de 90 mg/dia e a solução oral foi administrada a cada 4 horas para todos os pacientes. Não houve diferenças significativas na biodisponibilidade das duas apresentações. Todos os pacientes experimentaram um controle da dor muito bom, e clinicamente, não houve diferença na severidade da dor para qualquer paciente. As duas medicações foram bem toleradas ao longo do estudo.
Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, Mount BM. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. Cancer. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2275-83.

Com o objetivo de investigar as concentrações séricas de morfina obtidas em crianças que receberam morfina oral e sugerir regimes de dose por meio de simulação, Dawes e colaboradores randomizaram 34 crianças entre 2 a 6 anos. Estas foram alocadas para receberem uma das 3 doses seguintes de morfina oral: 100 $mcg.kg^{-1}$ (n=4), 200 $mcg.kg^{-1}$ (n=15) e 300 $mcg.kg^{-1}$ (n=15). A amostragem de sangue para ensaio de morfina foi realizada em 30, 60, 90, 120, 180 e 240 min. As concentrações séricas de morfina foram determinadas por cromatografia líquida - espectroscopia de massa e os parâmetros farmacocinéticos foram calculados utilizando modelos de efeitos mistos não lineares. Para caracterizar os parâmetros de absorção de crianças que receberam morfina oral perioperatória, tais parâmetros foram cruzados com aqueles de crianças que receberam morfina intravenosa. Uma dose de 100 $mcg.kg^{-1}$ de morfina oral atingiu a $C_{máx}$ média de 10 $mcg.l^{-1}$. Doses repetidas a cada 4 horas atingiram uma concentração no estado estacionário de 13-18 $mcg.l^{-1}$. A variabilidade da concentração sérica foi grande, variando de 5 a 55 $mcg.l^{-1}$ no estado estacionário. Como conclusão, as doses de morfina oral utilizadas atingiram concentrações médias associadas com analgesia e foram bem toleradas no setor de cirurgia (taxa de sucesso de administração > 90%).
Dawes JM, Cooke EM, Hannam JA, Brand KA, Winton P, Jimenez-Mendez R, Aleksa K, Lauder GR, Carleton BC, Koren G, Rieder MJ, Anderson BJ, Montgomery CJ. Oral morphine dosing predictions based on single dose in healthy children undergoing surgery. Paediatr Anaesth. 2016 Oct 25.

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 no sistema límbico (córtex frontal, córtex 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 córtex cerebral.

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 Gotas é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à morfina, ou a algum componente da fórmula. Também é contraindicado em casos de insuficiência ou depressão respiratória, depressão do sistema nervoso central, crise de asma brônquica, insuficiência cardíaca secundária, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipercarbia, 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® Solução Gotas está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A associação de medicamentos opioides com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC deve ser limitada apenas para os pacientes que possuem opções de tratamento alternativo inadequadas. Se estes medicamentos são prescritos concomitantemente, limitar as doses e duração de cada fármaco ao mínimo possível para alcançar o efeito clínico desejado. Os pacientes devem ser alertados quanto aos riscos de dificuldade ou diminuição da respiração e/ou sedação, e dos sinais e sintomas associados. Evitar a prescrição de medicamentos opioides para pacientes que tomam benzodiazepinicos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool.

Pacientes ambulatoriais devem ser avisados de que a morfina reduz as habilidades físicas ou mentais necessárias para certas atividades que requerem atenção e alerta.

Dependência

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, midríase, 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.

Evitar o uso de analgésicos agonista/antagonista mistos (ex: pentazocina, nalbufina e butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) em pacientes que receberam ou estão recebendo tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina. Nesses pacientes, os analgésicos agonista/antagonista mistos e agonistas parciais podem reduzir o efeito analgésico e /ou precipitar sintomas de abstinência.

Não descontinuar abruptamente **Dimorf®** solução gotas, reduzir a dose gradualmente.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Uso indevido, abuso e uso recreativo de opioides

O sulfato de morfina é uma substância controlada procurada por usuários de drogas e pessoas com distúrbios viciosos. Seu uso recreativo é um ato sujeito a sanção penal.

Pode ocorrer abuso do sulfato de morfina por cheirar ou injetar o produto. Estas práticas podem resultar em superdose e morte. Riscos são maiores em pacientes com histórico familiar de abuso de substâncias (incluindo drogas ou dependência de álcool) ou doença mental (ex: depressão).

Preocupações sobre abuso, dependência, e o uso recreativo não devem impedir o manejo correto da dor. Os profissionais de saúde devem obter informações sobre como prevenir e detectar o abuso ou uso recreativo deste fármaco.

Dimorf® Solução Gotas é destinado apenas para uso oral. Abuso de sulfato de morfina representa um risco de superdose e morte. O risco é aumentado com o uso concomitante de álcool e outras substâncias.

Interação com álcool, outros depressores do sistema nervoso central e drogas de abuso

A morfina pode ter efeitos aditivos quando usada simultaneamente com outros analgésicos opioides, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, hipnóticos-sedativos, antidepressivos tricíclios e outros depressores do SNC como o álcool e drogas ilícitas. Em pacientes que fazem o uso de depressores do SNC, a morfina deve ser usada com cautela e em doses reduzidas. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda, coma e morte.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com **Dimorf**® Solução Gotas. A co-ingestão de álcool com o fármaco pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e provocar uma superdose fatal de morfina.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos em animais que demonstrem a potencial carcinogenicidade da morfina.

Mutagenicidade

Não há estudos formais para avaliar o potencial mutagênico da morfina. Na literatura publicada, a morfina foi mutagênica *in vitro*, aumentando a fragmentação do DNA em células T humanas. A morfina foi mutagênica no ensaio de micronúcleos *in vivo* de camundongos e teve resultado positivo para a indução de aberrações cromossômicas em espermátides de camundongos e linfócitos murinos.

Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos formais para avaliar o potencial de morfina na diminuição da fertilidade.

Vários estudos não clínicos da literatura demonstraram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina no rato devido a exposição à morfina, incluindo a redução das gravidezes totais, maior incidência de pseudogravidezes, e redução nos locais de implantação. Estudos da literatura também relataram alterações nos níveis hormonais (ex: testosterona, hormônio luteinizante, corticosterona) após o tratamento com morfina.

Efeitos Teratogênicos

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos teratogênicos da morfina em animais. Também não se sabe se a morfina pode causar danos fetais quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

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).

Vários relatos da literatura indicam que a morfina administrada pela via subcutânea durante o período gestacional em camundongos e hamsters produziu anormalidades neurológicas, tissulares e esqueléticas.

O sulfato de morfina deve ser administrado em pacientes grávidas somente se a necessidade de analgesia por opioides claramente ultrapassar os riscos potenciais ao feto.

Trabalho de Parto e Parto

Opioides atravessam a placenta e podem produzir depressão respiratória e efeitos psico-fisiológicos em recém-nascidos. O sulfato de morfina não é recomendado para uso em mulheres durante e imediatamente antes do parto. Ocasionalmente, os analgésicos opioides podem prolongar o trabalho de parto por meio de ações que reduzam temporariamente a força, a duração e a frequência das contrações uterinas. No entanto, este efeito não é consistente e pode ser compensado por um aumento da taxa de dilatação cervical, o que tende a encurtar trabalho. Deve-se observar atentamente recém-nascidos cujas mães receberam analgésicos opiaceos durante o parto, em relação aos sinais de depressão respiratória. Para a reversão de depressão respiratória induzida por opioides no recém-nascido, é recomendável ter disponível um antagonista opioide como a naloxona.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. A quantidade de sulfato de morfina que chega ao lactente depende da concentração plasmática da mãe, da quantidade de leite ingerido pelo bebê, e da extensão do metabolismo de primeira passagem. Devido ao potencial do sulfato de morfina causar reações adversas graves em lactentes, incluindo depressão respiratória, sedação e, possivelmente, sintomas de abstinência, deve haver muito cuidado na administração e descontinuação do fármaco a pacientes que estejam amamentando.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de opioides for necessário por um período prolongado em gestantes, estas devem ser alertadas sobre o risco de síndrome de abstinência neonatal e deve-se garantir que o tratamento adequado esteja disponível. Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vómitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e da gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

<u>Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco</u>

Uso em idosos

Os pacientes idosos (com 65 anos ou mais) podem ter maior sensibilidade ao sulfato de morfina. Em geral, deve-se ter precaução ao selecionar uma dose para um paciente idoso, geralmente começando com a menor dose possível, e considerando a diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e presença de doenças concomitantes ou de outras terapias medicamentosas.

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.

Gênero

Embora haja evidência na literatura de maior consumo de sulfato de morfina pós-operatória nos homens em comparação com as mulheres, diferenças clinicamente significativas nos resultados analgésicos e parâmetros farmacocinéticos não foram consistentemente demonstradas.

Alguns estudos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos adversos de sulfato de morfina, incluindo depressão respiratória, em mulheres em comparação com homens.

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. Administrar sulfato de morfina com cautela em pacientes com incapacidade de deglutição, depressão do SNC, psicose tóxica, alcoolismo agudo e delirium tremens.

O sulfato de morfina pode agravar convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos, e pode induzir ou agravar as crises em alguns aspectos clínicos. Monitorar os pacientes com histórico de distúrbios convulsivos para o controle das crises durante tratamento com sulfato de morfina.

Mantenha sulfato de morfina solução oral fora do alcance das crianças. Em caso de ingestão acidental, procurar ajuda médica emergencial imediatamente.

Pressão Intracraniana Elevada ou Trauma Craniano

O sulfato de morfina deve ser usado com extrema cautela em pacientes com enxaqueca ou pressão intracraniana elevada. Nestes pacientes, os possíveis efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina e seu potencial para elevar a pressão do líquido cefalorraquidiano (resultante da vasodilatação seguida de retenção de CO_2) podem ser acentuadamente exagerados. Também podem ocorrer variações pupilares (miose). 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 farmacocinética de sulfato de morfina é significativamente alterada nos pacientes com cirrose e/ou falência renal. Há uma diminuição no *clearance* com um aumento correspondente da meia-vida. Estes pacientes devem iniciar o tratamento com doses mais baixas de morfina, acompanhados de lenta titulação e monitoramento dos efeitos adversos.

Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático

Deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, já que a morfina pode causar espasmo do esfincter de Oddi e diminuir as secreções biliares e pancreáticas.

Desordens do Sistema Urinário

São fundamentais o reconhecimento precoce da dificuldade de micção e a intervenção imediata nos casos de retenção urinária.

Depressão Respiratória

A depressão respiratória é a reação adversa de principal risco do uso de sulfato de morfina. Deve ser usado com extrema precaução em idosos ou pacientes debilitados e em pessoas que sofrem de doenças acompanhadas de hipoxia, hipercapnia, ou obstrução das vias aéreas superiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, crise aguda de asma ou cor pulmonale e em doentes que tem uma reserva respiratória substancialmente diminuída (por exemplo, cifoescoliose grave), ou depressão respiratória pré-existente. Nestes pacientes, até doses terapêuticas moderadas podem diminuir significativamente a ventilação pulmonar.

A depressão respiratória, se não imediatamente reconhecida e tratada, pode levar à parada respiratória e morte. O tratamento pode incluir observação atenta, medidas de suporte e uso de antagonistas opiáceos, dependendo do estado clínico do paciente.

Nos pacientes de risco, deve-se considerar o uso de analgésicos não-opióides como alternativa, e utilizar sulfato de morfina somente sob supervisão médica e na menor dose eficaz. Para reduzir o risco de depressão respiratória, é essencial que seja administrado a dose adequada e haja titulação do sulfato de morfina.

Efeito Hipotensivo

A administração de morfina pode resultar em hipotensão grave incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais e em paciente que tenha alteração da pressão arterial, pela depleção do volume sanguíneo ou administração conjunta de fármacos como fenotiazinas ou certos anestésicos. Evitar o uso de sulfato de morfina em pacientes com choque circulatório.

Insuficiência Adrenal

Casos de insuficiência adrenal foram relatados com o uso de opioides, mais frequentemente com mais de um 1 mês de uso. A presença de insuficiência adrenal pode incluir sintomas não específicos e sinais, incluindo náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e pressão arterial baixa. Se a insuficiência adrenal é suspeita, confirmar o diagnóstico com os testes de diagnóstico o mais rapidamente possível. Se a insuficiência adrenal é diagnosticada, tratar com corticosteróides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteróides até que a função adrenal esteja recuperada. Não há nenhum opioide específico que é mais provável de ser associado com insuficiência adrenal.

Efeitos gastrointestinais

Dimorf® Solução Gotas é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Monitorar pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, por agravamento dos sintomas. A administração de morfina ou outros opioides podem mascarar o diagnóstico ou curso clínico em pacientes com condições agudas abdominais.

Efeito ao dirigir veículos e operar máquinas

O sulfato de morfina pode prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para realizar atividades potencialmente perigosas, como dirigir veículos ou operar máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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.

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

Este medicamento pode causar doping.

Este produto contém benzoato de sódio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém sorbitol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC: a morfina deve ser administrada com cautela e em doses reduzidas 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 como a morfina.

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: em relato isolado, a administração concomitante de sulfato de morfina e cimetidina causou apneia, confusão, e espasmo muscular. Os pacientes devem ser monitorados em relação ao aumento da depressão respiratória e depressão do SNC.

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 esfíncter 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.

Fármacos serotoninérgicos: o uso concomitante de opioides com outros fármacos que afetam o sistema neurotransmissor serotoninérgico, como os inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ADTs), triptanos, antagonistas dos receptores 5-HT3, fármacos que afetam o sistema neurotransmissor de serotonina (por exemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), e inibidores da monoamina oxidase, resultou na síndrome serotoninérgica.

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

Inibidores da Glicoproteína P: inibidores da glicoproteína P (por exemplo, quinidina) podem aumentar a absorção / exposição de sulfato de morfina em cerca de duas vezes. Portanto, tenha cuidado quando o sulfato de morfina for co-administrado com inibidores da glicoproteína P.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

O medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15 ºC e 30 ºC, protegido da luz. O medicamento não deve ser congelado.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses após a data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilizar medicamento com o prazo de validade vencido.

Após aberto, válido por 80 dias.

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® Solução Gotas é uma solução límpida e isenta de partículas estranhas. Cor castanho a castanho claro e odor característico 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 dose inicial pode ser reduzida após a obtenção de resposta inicial e manutenção da mesma por três dias.

POSOLOGIA

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

Dose oral em adultos:

De 05 a 20 mg a cada 4 horas ou conforme prescrição médica. A dose 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.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes adultos, esta dose se situa em torno de 120 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.
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 Dose de Morfina: durante o segundo e terceiro 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 intensa, 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 superdose em crianças até 6 anos.
A dose média recomendada, na administração por via oral é de 0,1 a 0,5 mg/kg.
A dose máxima diária deve ser individualizada pelo médico de acordo com a intensidade da dor, levando-se em consideração a idade, o peso e a tolerabilidade do paciente. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos graves.
Dimorf® Solução Gotas não é recomendado para crianças menores de 2 anos.
Devem sempre ser considerados os benefícios em relação aos riscos em cada criança tratada.

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 doses 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: deve haver cautela na escolha da dose inicial em pacientes idosos, assim como em pacientes debilitados e com intolerância, usualmente iniciando pela dose mínima. 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.

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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

A superdose 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, pupilas contraídas e, em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, 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. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e

vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

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 superdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0097

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

Registro e Produzido por:

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

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/03/2021.

R_0097_02-1