Dimorf® LC

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Cápsula Dura de liberação prolongada

30 mg, 60 mg e 100 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf® LC

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 60 cápsulas duras de liberação prolongada de 30 mg.

Embalagens contendo 60 cápsulas duras de liberação prolongada de 60 mg.

Embalagens contendo 60 cápsulas duras de liberação prolongada de 100 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 30 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....30 mg*

* equivalente à 26,44 mg de sulfato de morfina

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

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

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 60 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....60 mg*

* equivalente à 52,88 mg de sulfato de morfina

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

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

Cada cápsula dura de liberação prolongada de 100 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....100 mg*

* equivalente à 88,13 mg de sulfato de morfina

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

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

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dimorf® LC cápsulas duras de liberação prolongada está indicado para o alívio da dor intensa 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. Quinze estudos compararam morfina oral de liberação imediata (MLI) com a de liberação controlada (MLC). Doze estudos compararam MLC em diferentes concentrações. Treze estudos compararam MLC com outros opióides. Seis estudos compararam MLI com outros opióides. Dois estudos compararam morfina de liberação controlada de via oral e retal. Dois estudos compararam MLI por uma via de administração diferente. Um estudo comparou as seguintes apresentações: MLC comprimido com MLC suspensão; MLC com não-opioides; MLI com não-opioides; e morfina oral com morfina epidural. 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 de morfina de liberação controlada. As avaliações foram realizadas inicialmente em pacientes livres de opioides e então, após 3, 6 e 12 meses. Vinte e oito pacientes foram incluídos: 18 receberam morfina de liberação prolongada (intervalo 40-140 mg / dia), dez pacientes descontinuaram o uso de morfina por causa de efeitos adversos ou alívio da dor insuficiente e foram alocados como grupo controle. 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 escores 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 distribuído 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.

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 prolongada, permite que a substância ativa seja liberada gradualmente em um período de 12 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dimorf® LC cápsulas duras de liberação prolongada está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade a morfina ou a algum componente da fórmula. Também é contraindicado em casos de depressão ou insuficiência respiratória, depressão do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária, crise de asma brônquica, arritmia cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipercabia, 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® LC** estiver titulada.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentam obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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 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, rinorréia, 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® LC** cápsulas, reduzir a dose gradualmente.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Uso indevido, abuso e uso recreativo

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 esmagar, mastigar, inalar 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® LC cápsulas 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® LC** cápsulas. A co-ingestão de álcool com o fármaco pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e provocar uma superdose fatal de morfina.

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 até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, 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.

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.

Gravidez – Categoria C

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

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 o trabalho de parto. 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 de 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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 com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

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 as cápsulas de sulfato de morfina 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 doenças 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-opioides 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.

A ingestão acidental de até mesmo uma dose de sulfato de morfina cápsulas de liberação prolongada, especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e morte devido a uma superdose de morfina.

Efeito Hipotensivo

A administração de morfina pode resultar em hipotensão grave incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais e em pacientes que tenham 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, vómitos, 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® LC cápsulas é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. A morfina, em cápsulas de libertação prolongada, pode causar espasmo do esfíncter de Oddi. 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.

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.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Contém lactose e sacarose (tipos de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula dura de liberação prolongada.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Dimorf ® LC 30 mg: Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

Dimorf ® LC 60 mg: Atenção: Contém os corantes azul brilhante, vermelho de eritrosina dissódica e dióxido de titânio.

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 aumentar o 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: 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 usados concomitantemente com analgésicos opiáceos podem resultar num risco aumentado de retenção urinária e / ou constipação grave, o que pode levar a 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o medicamento 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.

POSOLOGIA

Adultos

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

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 200 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

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

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

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Manutenção do Tratamento: é importante que haja uma contínua reavaliação do paciente que recebe sulfato de morfina, com especial atenção para a manutenção do controle da dor e a incidência relativa dos efeitos adversos associados com o tratamento. Se o nível de dor aumentar, devem ser feitos esforços para identificar a fonte da dor aumentada, junto ao ajuste da dose, como descrito acima, para diminuir o nível de dor. Durante o tratamento crônico, especialmente para dor não relacionada ao câncer (ou dor associada com outras doenças terminais), reavaliar periodicamente a necessidade do uso contínuo de analgésicos opioides.

Redução da Dose de Morfina e Descontinuação do Tratamento: 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.

Quando o paciente não necessitar mais de terapia com sulfato de morfina, gradualmente reduzir a dose para prevenir os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente.

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 faça o 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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.
Reação muito comum (>10%): náusea e vômito.
Reação comum (1% e < 10%): tontura, sedação, transpiração, boca seca, bradicardia, hipertensão, alucinação, ansiedade, astenia, estado de confusão, convulsão, delírio, sonolência, dor abdominal e outras erupções cutâneas.
Reação incomum (0,1% e < 1%): vertigem, hipotensão, palpitação e espasmo do trato biliar.
Reação de frequência desconhecida: alodinia, hipoalgesia, agitação, insônia, desorientação, distúrbios visuais, euforia, fraqueza, dor de cabeça, miose, mioclonia, constipação, rubor na face, desmaio, síncope, retenção urinária, disúria, redução da libido e/ou impotência, prurido, urticária, raramente urticária hemorrágica, edema, anorexia, desconforto, efeito antidiurético.

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 superdose 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.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado 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 25/02/2026.



R_0097_02

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido

10 mg e 30 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 50 comprimidos (5 blisteres com 10 comprimidos) de 10 mg.

Embalagens contendo 50 comprimidos (5 blisteres com 10 comprimidos) de 30 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de 10 mg contém:

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

* equivalente à 8,81 mg de sulfato de morfina

excipiente q.s.p. .....1 comp

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, metabissulfito de sódio.

Cada comprimido de 30 mg contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....30 mg*

* equivalente à 26,44 mg de sulfato de morfina

excipiente q.s.p. .....1 comp

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, metabissulfito de sódio, corante azul de indigotina.

II- 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. Quinze estudos compararam morfina oral de liberação imediata (MLI) com a de liberação controlada (MLC). Doze estudos compararam MLC em diferentes concentrações. Treze estudos compararam MLC

com outros opioides. Seis estudos compararam MLI com outros opioides. Dois estudos compararam morfina de liberação controlada de via oral e retal. Dois estudos compararam MLI por uma via de administração diferente. Um estudo comparou as seguintes apresentações: MLC comprimido com MLC suspensão; MLC com não-opioides; MLI com não-opioides; e morfina oral com morfina epidural. 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. 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

Murino P publicou um estudo onde foi avaliada a ação analgésica da morfina oral para a dor oncológica durante as sessões de radioterapia. Foram avaliados 140 pacientes, entre homens e mulheres maiores de 18 anos, sofrendo de dor de posicionamento. Estes recebram pré-tratamento com 10 mg de morfina oral de liberação imediata (MLI) antes do posicionamento da radioterapia. Aqueles que não responderam a dose de morfina, receberam MLI 60 minutos antes da sessão de radioterapia e, se a dor ainda não estivesse bem controlada, receberam 20 mg de MLI. Todos os pacientes 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 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 distribuído 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® comprimidos 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® comprimidos está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentam obstrução gastrintestinal e íleo-paralítico.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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, 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®** comprimidos, 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 esmagar, mastigar, inalar 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® comprimidos 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®** comprimidos. A co-ingestão de álcool com o fármaco pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e provocar uma superdose fatal de morfina.

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 até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, 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.

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.

Gravidez – Categoria C

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

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 de 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.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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, vômitos, 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 a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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 com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

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 os comprimidos de sulfato de morfina 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 pacientes que tenham 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, vómitos, 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 corticosteroides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteroides 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® comprimidos 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.

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.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

Dimorf® 30 mg: Atenção: Contém o corante azul de indigotina.

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, fenotiazínicos, 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 aumentar o grau de depressão respiratória.

Analgésicos Opioides Agonistas / Antagonistas: analgésicos agonistas/antagonistas (ex: 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 agonistas/antagonistas pode reduzir o efeito analgésico da morfina e desencadear sintomas de abstinência nestes pacientes.

Inibidores da Monoamino-oxidase (IMAO): 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 usados concomitantemente com analgésicos opiáceos podem resultar num risco aumentado de retenção urinária e / ou constipação grave, o que pode levar a 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15º C a 30º C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o medicamento 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 7 mm de diâmetro.

Comprimidos **10 mg -** Cor branca.

Comprimidos **30 mg -** Cor azul claro.

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,o peso do paciente e seu tratamento farmacológico anterior.

Posologia

Adultos

Início do tratamento em pacientes que não fazem o uso de opioides: 05 a 30 mg cada 4 horas ou segundo orientação médica.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 180 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

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 doses de modo a alcançar a analgesia necessária.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Manutenção do Tratamento: é importante que haja uma contínua reavaliação do paciente que recebe sulfato de morfina, com especial atenção para a manutenção do controle da dor e a incidência relativa dos efeitos adversos associados com o tratamento. Se o nível de dor aumentar, devem ser feitos esforços para identificar a fonte da dor aumentada, junto ao ajuste da dose, como descrito acima, para diminuir o nível de dor. Durante o tratamento crônico, especialmente para dor não relacionada ao câncer (ou dor associada com outras doenças terminais), reavaliar periodicamente a necessidade do uso contínuo de analgésicos opioides.

Redução da Dose de Morfina e Descontinuação do Tratamento: 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.
Quando o paciente não necessitar mais de terapia com sulfato de morfina, gradualmente reduzir a dose para prevenir os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente.

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 faça o 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.
Reação muito comum (>10%): náusea e vômito.
Reação comum (1% e < 10%): tontura, sedação, transpiração, boca seca, bradicardia, hipertensão, alucinação, ansiedade, astenia, estado de confusão, convulsão, delírio, sonolência, dor abdominal e outras erupções cutâneas.
Reação incomum (0,1% e < 1%): vertigem, hipotensão, palpitação e espasmo do trato biliar.
Reação de frequência desconhecida: alodinia, hipoalgesia, agitação, insônia, desorientação, distúrbios visuais, euforia, fraqueza, dor de cabeça, miose, mioclonia, constipação, rubor na face, desmaio, síncope, retenção urinária, disúria, redução da libido e/ou impotência, prurido, urticária, raramente urticária hemorrágica, edema, anorexia, desconforto, efeito antidiurético.

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 contraidas, 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 superdose 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.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado 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 25/02/2026.



R_0097_02

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução gotas

10 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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.

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 até que sua suscetibilidade individual seja conhecida, 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.

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.

Gravidez – Categoria C

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

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 de 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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.

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.

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.

Contém: ciclamato de sódio e sacarina sódica (edulcorantes).

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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz. O medicamento não deve ser congelado.

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.

Após aberto, válido por 80 dias.

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.
Reação muito comum (>10%): náusea e vômito.
Reação comum (1% e < 10%): tontura, sedação, transpiração, boca seca, bradicardia, hipertensão, alucinação, ansiedade, astenia, estado de confusão, convulsão, delírio, sonolência, dor abdominal e outras erupções cutâneas.
Reação incomum (0,1% e < 1%): vertigem, hipotensão, palpitação e espasmo do trato biliar.
Reação de frequência desconhecida: alodinia, hipoalgesia, agitação, insônia, desorientação, distúrbios visuais, euforia, fraqueza, dor de cabeça, miose, mioclonia, constipação, rubor na face, desmaio, síncope, retenção urinária, disúria, redução da libido e/ou impotência, prurido, urticária, raramente urticária hemorrágica, edema, anorexia, desconforto, efeito antidiurético.

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 25/02/2026.



R_0097_03

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução Injetável

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

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 50 estojos esterilizados com 01 ampola de 2 mL de solução injetável a 1,0 mg/mL.

Embalagens contendo 50 ampolas de 1 mL de solução injetável a 10 mg/mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, EPIDURAL E INTRATECAL

USO ADULTO

Composição:

Cada mL da solução injetável a 1 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado.....1 mg*

* equivalente à 0,88 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada mL da solução injetável a 10 mg/mL contém:

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

* equivalente à 8,81 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O sulfato de morfina é um analgésico opioide forte, sistêmico, usado para o alívio da dor intensa. 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.

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.

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

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. Pacientes do grupo intravenoso receberam dose bolus de 1,5 mg de morfina IV a cada 10 minutos até total alívio da dor, ou até que ficassem sonolentos. Depois disso, receberam morfina oral a cada 4 horas. Pacientes do grupo oral receberam 5 mg de morfina (se livres de opioides) ou 10 mg (se utilizassem opioide fraco) a cada 4 horas. 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. Foram incluídos 1050 pacientes, divididos em 2 grupos; pacientes jovens (n = 875) e pacientes idosos (n = 175). A morfina intravenosa foi administrada em bolus de 2 (peso ≤ 60 kg) ou 3 mg (peso > 60 kg). O intervalo entre cada dose foi de 5 minutos. Não houve limitação no número de bolus administrados até que houvesse alívio da dor ou reação adversa grave. O limiar da escala analógica visual necessário para administrar morfina foi de 30 mm e o alívio da dor foi definido com um escore da escala analógica visual de 30 mm

ou menos. 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. 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 epidural, 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 epidural 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 epidural 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 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 êmese 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 mü e Kappa.

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor mü, amplamente distribuído 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.

Reflexos autônomos não são afetados pela morfina epidural ou intratecal. Outros mecanismos explicam a 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 epidural 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 epidural 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, insuficiência ou depressão respiratória, 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 epidural ou intratecal está contraindicada na presença de infecção no local da injeção, terapia anticoagulante, diátese hemorrágica ou condição médica que contraindique as técnicas epidural ou intratecal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural, o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.
Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural é empregada, 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 intratecal ou epidural.

É recomendado que a administração de **Dimorf®** solução injetável pela via intratecal ou epidural seja limitado a área lombar. O uso intratecal tem sido associado com uma maior incidência de depressão respiratória do que o uso epidural.

A administração intravenosa deve ser feita por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída. Injeção intravenosa rápida de morfina e outros analgésicos narcóticos aumentam 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 IV a menos que um antagonista narcótico e instalações para a respiração assistida ou controlada estejam disponíveis para uso imediato. Quando administrado especialmente por via IV, 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 pode ser absorvida se a circulação normal for restabelecida.

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 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, rinorréia, 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.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Uso indevido, abuso e uso recreativo

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 inalar 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 injetável 1,0 e 10,0 mg/mL é destinado para uso intravenoso, intramuscular, intratecal e epidural. 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.

Tolerância e Atividade Mioclônica

Em alguns casos de analgesia prolongada, os pacientes podem manifestar um aumento da necessidade de morfina neuroaxial, o que pode causar problemas relacionados a absorção sistêmica e perigos de doses altas; estes pacientes podem se beneficiar da hospitalização e desintoxicação. Dois casos de espasmos mioclônicos das extremidades inferiores foram relatados em pacientes que receberam mais de 20 mg/dia de morfina intratecal. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas de sulfato de morfina.

Desintoxicação repetida pode ser indicada posteriormente. A dose máxima diária deve ser individualizada para cada paciente.

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. O uso de neurolépticos em conjunto com morfina epidural ou intratecal pode aumentar o risco de depressão respiratória.

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 psicofisiológicos em recém-nascidos.

A morfina intratecal e epidural passam prontamente para a circulação fetal e podem resultar em depressão respiratória do recém-nascido. Deve-se observar atentamente recém-nascidos cujas mães receberam analgésicos opiáceos 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. Estudos clínicos controlados mostraram que a administração epidural tem pouco ou nenhum efeito sobre o alívio da dor do parto.

No entanto, estudos sugerem que na maioria dos casos a morfina pela via intratecal proporciona adequado alívio da dor, com pouco efeito sobre a duração da primeira fase de trabalho de parto. Uma infusão intravenosa contínua de naloxona, 0,6 mg / hora, durante 24 horas após a injeção intratecal pode ser administrada para reduzir a incidência de potenciais efeitos adversos.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 a 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 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 epidural.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

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 a solução injetável de sulfato de morfina 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 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 epidural ou intratecal 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/Pancreático

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, dificuldade para urinar e possível retenção urinária, deve-se considerar os riscos inerentes ao cateterismo uretral, (ex.: sepse), especialmente no período perioperatório.

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.

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.

A ingestão acidental de até mesmo uma dose de sulfato de morfina, especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e morte devido a uma superdose.

Efeito Hipotensivo

A administração de morfina pode resultar em hipotensão grave incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais e em pacientes que tenham 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, vómitos, 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 corticosteroides. Descontinuar o opioide para permitir que a função adrenal se recupere e continuar o tratamento com corticosteroides até que a função adrenal esteja recuperada. Não há nenhum opioide específico que é mais provável de ser associado com insuficiência adrenal.

Efeitos Gastrointestinais

Sulfato de morfina 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 e até que seus efeitos tenham cessado, 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*.

Dimorf® 1,0 mg/mL: Este medicamento contém 3,147 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Dimorf® 10,0 mg/mL: Este medicamento contém 3,541 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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, fenotiazínicos, 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 Monoaminoxidase (IMAO): 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.

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.

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 usados concomitantemente com analgésicos opiáceos podem resultar num risco aumentado de retenção urinária e / ou constipação grave, o que pode levar a 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz.
Não deve ser congelado e nem autoclavado.
O medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

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.

Após diluição, manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) por até 24 horas.
Este produto é estável por até 24 horas quando diluído (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Características físicas e organolépticas:
Dimorf® é uma solução límpida, praticamente isenta de partículas, 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

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Para a administração intratecal, epidural, intramuscular e intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis. Para via intramuscular e intravenosa: calibre 21G–23G, comprimento 25–40 mm. Para via intratecal: agulhas espinhais, calibre 22G–27G, comprimento 88–90 mm. Para via epidural: agulhas do tipo Tuohy, calibre 18G–20G, comprimento 80–90 mm. Para infusão contínua: equipos de infusão IV com conector Luer (6%). A escolha final deve considerar a via de administração, o volume e o critério médico.

Dimorf® é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração intravenosa, intramuscular, epidural ou intratecal.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural, o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.

Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural é empregada, 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 intratecal ou epidural.

Utilizar técnica asséptica para administração.

POSOLOGIA:

Administração Intramuscular

A dose inicial deverá ser de 5 a 20 mg/70 kg de peso.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, 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.

Administração Intravenosa

A dose inicial deverá ser de 2 a 10 mg/70 kg de peso. Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 60 a 90 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Administração Epidural

Dimorf® deverá ser administrado por via epidural 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. 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 epidural deve ser verificada antes da injeção de Dimorf®.

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:
a) aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.
b) administração de 5 mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Dose para via epidural em adultos: a dose inicial de 2 a 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. Dose máxima diária:10 mg. 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 dose intratecal é normalmente 1/10 da dose epidural.
Dose para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,05 a 0,2 mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1 mg de sulfato de morfina pentaidratada.

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 epidural e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Diluição:

Dimorf® 1,0 mg/mL: conforme estudos de estabilidade, o produto pode ser diluído em solução de glicose 5% e solução de cloreto de sódio 0,9%, nas concentrações de 0,1 mg/mL e 0,5 mg/mL. O produto é estável por até 24 horas em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

Dimorf® 10 mg/mL: conforme estudos de estabilidade, o produto pode ser diluído em solução de glicose 5% e solução de cloreto de sódio 0,9%, nas concentrações de 0,1 mg/mL e 2 mg/mL. O produto é estável por até 24 horas em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

É recomendado descartar qualquer solução diluída remanescente após 24 horas desde seu preparo.
Descarte: qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Pacientes idosos
Deve haver cautela na administração de sulfato de morfina para 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 epidural 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 epidural e/ou injeção em áreas lombares.

Reação muito comum (> 10%): respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial; lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta.
Reação comum (1% e < 10%): boca seca, bradicardia e hipertensão.

Reação de frequência desconhecida: visão turva, convulsões, diminuição da frequência de micção, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em urinar (gotejamento), retenção urinária, tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada, dor ao urinar, sudorese, cansaço ou fraqueza, períodos menstruais irregulares ou ausentes, ansiedade, confusão, diminuição da libido, delírios, despersonalização, 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, náuseas e vômitos, suspensão da menstruação, sedação, constipação, euforia, desconforto, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais, mioclonia, batimento cardíaco acelerado, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem, hipotensão, alodínia, hipoalgesia, miose e reações anafiláticas e anafilactóides.

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 contraidas, 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.

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.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0097

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

Produzido por:

Para Dimorf® 1,0 mg/mL e Dimorf® 10,0 mg/mL:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - São Paulo - SP

Indústria Brasileira

OU

Para Dimorf® 10,0 mg/mL:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. das Quaresmeiras, 451 - Pouso Alegre - MG

Indústria Brasileira

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

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

PROIBIDA A VENDA

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/08/2026.



R_0097_06

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável

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

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 01 ampola de 1 mL de solução injetável 0,1 mg/mL.

Embalagens contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 01 ampola de 1 mL de solução injetável 0,2 mg/mL.

USO INTRAVENOSO, INTRATECAL E EPIDURAL

USO ADULTO

Composição:

Cada mL da solução injetável de 0,1 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado..... 0,1 mg*

* equivalente à 0,09 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada mL da solução injetável de 0,2 mg/mL contém:

sulfato de morfina pentaidratado..... 0,2 mg*

* equivalente à 0,18 mg de sulfato de morfina

veículo estéril q.s.p. .....1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O sulfato de morfina é um analgésico opioide forte, sistêmico, usado para o alívio da dor intensa. 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.

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.

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

Foi realizado um estudo duplo-cego em 40 pacientes que se submeteram a cesariana eletiva, na qual morfina intratecal foi administrada juntamente com hidrocodona/acetaminofeno oral e outras medicações comumente utilizadas após cesariana. As pacientes receberam doses de morfina intratecal de acordo com o sucesso ou fracasso da analgesia. A primeira paciente recebeu uma dose de 200 mcg. Porque esta paciente se encaixou no critério de sucesso, a próxima paciente recebeu 175 mcg. As doses para cada paciente subsequente diminuíram 25 mcg em caso de sucesso da analgesia ou aumentaram 50 mcg em caso de fracasso. A dose máxima de morfina intratecal permitida foi de 500 mcg e a dose mínima de 0 mg. Os autores concluíram que doses baixas de morfina intratecal combinadas com outras medicações providenciaram alívio da dor, em menor período de tempo quando comparado com a analgesia controlada pelo paciente (148±61 vs. 150±57 min) e com custo de aquisição significativamente menor.
Gerancher JC, Floyd H, Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. Anesth Analg. 1999 Feb;88(2):346-51.

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 cesarianas. As 100 parturientes selecionadas foram divididas em 5 grupos onde receberam baixa dose de bupivacaína 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 ACP (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 ACP foi maior no grupo controle (0,0mg) em relação aos demais grupos; não houve diferença de consumo da morfina por via ACP 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 cesarianas, 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 epidural, 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 epidural 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 epidural 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

Karaman e colaboradores realizaram um estudo prospectivo e randomizado como propósito de comparar a hemodinâmica perioperatória, a resposta ao estresse, dor pós-operatória e necessidade de opioides via analgesia controlada pelo paciente (ACP) em pacientes submetidos a histerectomia abdominal total com anestesia geral isolada ou combinada com morfina intratecal pré-operatória. Foram incluídas no estudo 24 mulheres eletivas para histerectomia abdominal, as quais foram alocadas em dois grupos; grupo controle e grupo da morfina. Pacientes do grupo da morfina receberam anestesia geral e 5 mcg/kg^{-1} de morfina intratecal antes da cirurgia; enquanto que pacientes do grupo controle receberam apenas anestesia geral. Em conclusão, a morfina intratecal combinada com anestesia geral melhorou a qualidade da analgesia pós-operatória, diminuiu o consumo de morfina via ACP e deprimiu a resposta sistêmica ao estresse em pacientes que passaram por histerectomia abdominal.

Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Zincircioglu C, Firat V. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. Adv Ther. 2006 Mar-Apr;23(2):295-306.

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 êmese 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 mü e Kappa.

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor mü, amplamente distribuído 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.

Reflexos autônomos não são afetados pela morfina epidural ou intratecal. Outros mecanismos explicam a razão pela qual exerce efeitos espasmogênicos no trato gastrintestinal que resultam na diminuição da atividade peristáltica.

A demora em alcançar a analgesia após injeção epidural 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. A administração intratecal contorna as barreiras de difusão das meninges e, portanto, doses mais baixas de morfina produzem analgesia comparável aquela induzida pela via

epidural. Após a injeção em bolus de morfina intratecal, há uma fase de distribuição inicial rápida com duração de 15-30 minutos, e uma meia-vida no LCR de 42-136 min (média de 90 ± 16 min). Derivado de dados limitados, verifica-se que a disposição de morfina no LCR, de 15 minutos após administração intratecal no fim de um período de observação de seis horas, representa uma combinação das fases de distribuição e eliminação. As concentrações de morfina no LCR variam em média de 332 ± 137 ng / mL em 6 horas, após uma dose bolus de 0,3 mg de morfina. O volume aparente de distribuição de morfina no espaço intratecal é de cerca de 22 ± 8 mL.

As concentrações para atingir o pico plasmático, no entanto, são semelhantes (5-10 min) após a administração de morfina em bolus epidural ou intratecal. As concentrações máximas de morfina no plasma após 0,3 mg de morfina intratecal variam de <1 a 7,8 ng/mL. A concentração mínima analgésica de morfina no plasma durante analgesia controlada pelo paciente (ACP) foi reportado como 20-40 ng/mL, sugerindo que qualquer contribuição analgésica de redistribuição sistêmica seria mínima após os primeiros 30-60 minutos com a administração epidural e virtualmente ausentes com administração intratecal de morfina.

O efeito ocorre dentro de 15 a 60 minutos após a injeção epidural 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 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, em pacientes com alergia à morfina e outros opioides, asma brônquica aguda, obstrução das vias aéreas superiores, insuficiência ou depressão respiratória, 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 epidural ou intratecal está contraindicada na presença de infecção no local da injeção, terapia anticoagulante, diátese hemorrágica, corticosteroides administrados pela via parenteral dentro de um período de uma a duas semanas, ou condição médica que contraindique a técnica epidural ou intratecal.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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.

A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural, o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.
Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural é empregada, 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 intratecal ou epidural.

É recomendado que a administração de **Dimorf®** solução injetável pela via intratecal ou epidural seja limitado a área lombar. O uso intratecal tem sido associado com uma maior incidência de depressão respiratória do que o uso epidural.

A administração intravenosa deve ser feita por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída. Injeção intravenosa rápida de morfina e outros analgésicos narcóticos aumentam 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 IV a menos que um antagonista narcótico e instalações para a respiração assistida ou controlada estejam disponíveis para uso imediato. Quando administrado especialmente por via IV, 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 pode ser absorvida se a circulação normal for restabelecida.

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 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, rinorréia, 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.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Uso indevido, abuso e uso recreativo

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 inalar 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 injetável 0,1 e 0,2 mg/mL é destinado para uso intratecal, epidural e intravenoso. 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.

Tolerância e Atividade Mioclônica

Em alguns casos de analgesia prolongada, os pacientes podem manifestar um aumento da necessidade de morfina neuroaxial, o que pode causar problemas relacionados a absorção sistêmica e perigos de doses altas; estes pacientes podem se beneficiar da hospitalização e desintoxicação. Dois casos de espasmos mioclônicos das extremidades inferiores foram relatados em pacientes que receberam mais de 20 mg/dia de morfina intratecal. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas e, alguns pacientes obtiveram sucesso na transição de morfina epidural contínua para morfina intratecal contínua. Desintoxicação repetida pode ser indicada posteriormente. A dose máxima diária deve ser individualizada para cada paciente.

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. O uso de neurolépticos em conjunto com morfina intratecal ou epidural pode aumentar o risco de depressão respiratória.

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.

A morfina intratecal e epidural passam prontamente para a circulação fetal e podem resultar em depressão respiratória do recém-nascido. 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. Estudos clínicos controlados mostraram que a administração epidural tem pouco ou nenhum efeito sobre o alívio da dor do parto.

No entanto, estudos sugerem que na maioria dos casos a morfina pela via intratecal proporciona adequado alívio da dor, com pouco efeito sobre a duração da primeira fase de trabalho de parto. Uma infusão intravenosa contínua de

naloxona, 0,6 mg / hora, durante 24 horas após a injeção intratecal pode ser administrada para reduzir a incidência de potenciais efeitos adversos.

Amamentação

A morfina é excretada no leite humano. 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 a gravidade da desordem. Quando ocorrem sintomas graves, a intervenção farmacológica pode ser necessária.

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 epidural.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram definitivamente estabelecidas.

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 a solução injetável de sulfato de morfina 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 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 intratecal ou epidural 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/Pancreático

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, dificuldade para urinar e possível retenção urinária, deve-se considerar os riscos inerentes ao cateterismo uretral, (ex: sepse), quando a administração intratecal é considerada, especialmente no período perioperatório.

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.

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.

A ingestão acidental de até mesmo uma dose de sulfato de morfina, especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e morte devido a uma superdose.

Efeito Hipotensivo

A administração de morfina pode resultar em hipotensão grave incluindo hipotensão ortostática e síncope em pacientes ambulatoriais e em pacientes que tenham 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, vómitos, 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

Sulfato de morfina 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 e até que seus efeitos tenham cessado, 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.

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 como a morfina.

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 (IMAO): 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 usados concomitantemente com analgésicos opiáceos podem resultar num risco aumentado de retenção urinária e / ou constipação grave, o que pode levar a 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30ºC). Proteger da luz.

Não deve ser congelado e nem autoclavado.
O medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

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, praticamente isenta de partículas, 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

Necessário adquirir agulhas e equipos de infusão. Para a administração intratecal, epidural e intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis. Para via intratecal: agulhas espinhais, calibre 22G–27G, comprimento 88–90 mm. Para via intravenosa: calibre 21G–23G, comprimento 25–40 mm. Para via epidural: agulhas de Tuohy calibre 18G–20G, comprimento 80–90 mm. Para infusão contínua: equipos de infusão IV com conector Luer (6%). A escolha final deve considerar a via de administração, o volume e o critério médico.
Dimorf® é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração intravenosa, intratecal e epidural.
A administração de sulfato de morfina deve ser limitada a profissionais treinados no controle de depressão respiratória, habituados a técnica de administração intratecal ou epidural e ao manejo de suas complicações. Antes de qualquer administração de morfina intratecal e epidural, o médico deve estar familiarizado com as condições do paciente (como infecção no local da injeção, diátese hemorrágica, terapia anticoagulante, etc.) que exigem uma avaliação especial do benefício em relação ao risco.

Nos ambientes onde o sulfato de morfina for administrado deve haver equipamento de ressuscitação, oxigênio, naloxona injetável e outros fármacos ressuscitadores. Quando a via de administração intratecal ou epidural é empregada, 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 intratecal ou epidural.
Utilizar técnica asséptica para administração.

POSOLOGIA

<u>Administração Intravenosa</u>

A dose inicial deverá ser de 2 a 10 mg/70 kg de peso. Administrar por injeção intravenosa lenta, de preferência sob a forma de uma solução diluída.

A dose máxima diária recomendada depende do estado clínico do paciente e da sua tolerância ao fármaco. Para a maioria dos pacientes, esta dose se situa em torno de 60 a 90 mg/dia. O ajuste crescente desta dose depende de uma avaliação médica criteriosa. Doses não recomendadas podem levar a ocorrência de eventos adversos.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente até que seja obtido um nível aceitável de analgesia, levando em consideração a melhoria da intensidade da dor e a tolerabilidade da morfina pelo paciente, sem a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis.

Administração Epidural

A dose normalmente usada para injeção intratecal é 1/10 daquela usada na epidural

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

As seguintes técnicas podem ser usadas para a verificação da exata localização do espaço:
a) aspiração para checar a ausência de sangue ou líquido cefalorraquidiano.
b) administração de 5 mL de Dose Teste (lidocaína a 2% com epinefrina 1:200.000).

Dose para via epidural em adultos: A dose inicial de 2 a 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. Dose máxima diária: 10 mg.
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 dose intratecal é normalmente 1/10 da dose epidural.

Dose para via intratecal em adultos: Uma simples injeção de 0,05 a 0,2 mg pode proporcionar satisfatório alívio da dor por até 24 horas. Não injetar mais que 1 mg de sulfato de morfina pentaidratada.

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 epidural e intratecal deve ser realizada com solução isenta de conservantes.

Pacientes idosos:

Deve haver cautela na administração de sulfato de morfina para 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 epidural 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 epidural e/ou injeção em áreas lombares.

Reação muito comum (> 10%): respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial; lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta.
Reação comum (1% e < 10%): boca seca, bradicardia e hipertensão.
Reação de frequência desconhecida: visão turva, convulsões, diminuição da frequência de micção, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em urinar (gotejamento), retenção urinária, tonturas, desmaios ou tonturas ao levantar-se subitamente de uma posição deitada ou sentada, dor ao urinar, sudorese, cansaço ou fraqueza, períodos menstruais irregulares ou ausentes, ansiedade, confusão, diminuição da libido, delírios, despersonalização, 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, náuseas e vômitos, suspensão da menstruação, sedação, constipação, euforia, desconforto, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais, mioclonia, batimento cardíaco acelerado, rubor nas faces, respiração ofegante, vertigem, hipotensão alodinia, hipoalgesia, miose e reações anafiláticas e anafilactóides.

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 superdose 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 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 (0,2 mg/mL)

Registro: 1.0298.0363 (0,1 mg/mL)

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

Produzido por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

Indústria Brasileira

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

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

PROIBIDA A VENDA

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/05/2026.



R_0097_0363_04-1