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

Comprimidos de:

10 mg em embalagem com 5 blisteres com 10 comprimidos.

30 mg em embalagem com 5 blisteres com 10 comprimidos.

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 contra-indicado 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.

Carcinogenicidade

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

Mutagenicidade

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

Diminuição da Fertilidade

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

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

Efeitos Teratogênicos

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

O sulfato de morfina não é teratogênico em ratos com 35 mg/kg/dia (35 vezes a dose humana usual), mas resultou em um aumento na mortalidade dos filhotes e retardou o crescimento em doses maiores que 10 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana usual).

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

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

Trabalho de Parto e Parto

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

Amamentação

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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.

Efeito ao dirigir veículos e operar máquinas

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

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

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

Feocromocitoma

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

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

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: Este medicamento contém metabissulfito de sódio, que pode causar reações alérgicas graves, principalmente em pacientes asmáticos.

Dimorf® 30 mg: Atenção: Contém o corante azul de indigotina que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o 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, medindo7 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.
As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.
Sistema Nervoso Central: euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam).
Gastrintestinal: boca seca, anorexia, constipação e espasmo no trato biliar.
Cardiovascular: rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope.
Geniturinário: retenção urinária, efeito antidiurético e redução da libido e/ou impotência.
Alérgico: prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema e raramente urticária hemorrágica.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

A superdose com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória, e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas 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 MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

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

R_0097_01-1