DOLO MOFF®

sulfato de morfina pentaidratado

Solução injetável

União Química

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 1 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 2 mL.

Solução injetável 10 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, EPIDURAL E INTRATECAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de 1 mg/mL contém:

Sulfato de morfina pentaidratado .....1 mg*

*equivalente à 0,88 mg de sulfato de morfina

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

Cada mL de solução injetável de 10 mg/mL contém:

Sulfato de morfina pentaidratado .....10 mg*

*equivalente à 8,81mg de sulfato de morfina

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

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 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. 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 emese é resultado da estimulação direta do quimioreceptor 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. 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

DOLO MOFF 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 DOLO MOFF 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.

DOLO MOFF solução injetável 1 e 10 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 tricíclicos 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.

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

Síndrome de Abstinência Neonatal

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. Se o uso de opioides for necessário por um período prolongado em gestantes, estas devem ser alertadas sobre o risco de síndrome de abstinência neonatal e deve-se garantir que o tratamento adequado esteja disponível.

Manifestações desta síndrome incluem irritabilidade, hiperatividade, padrão de sono anormal, choro estridente, tremor, vómitos, diarreia, perda de peso, e incapacidade de ganhar peso. O tempo e a quantidade de última dose ingerida pela mãe e a taxa de eliminação do fármaco do recém-nascido pode afetar o início de ação, duração, e 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 CO2) 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), 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, 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 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. Nesta situação a associação de analgésicos agonistas/antagonistas podem 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.

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 receptação 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

Após diluição com solução salina 0,9% ou solução glicosada 5%, o produto permanece estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

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.

Aspecto físico: líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É necessário adquirir a agulha separadamente. Para aspiração do produto da embalagem, recomenda-se o uso de agulha com bisel longo.

DOLO MOFF 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

DOLO MOFF 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 DOLO MOFF.

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 DOLO MOFF 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE.

Registro: 1.0497.1455

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 Embu-Guaçu – SP
CEP 06900-095 – CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Produzido por:
UNIÃO QUÍMICA
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Pouso Alegre - MG
Indústria Brasileira

Para a concentração de 10mg/mL:

Ou

Produzido por:
ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA
Taboão da Serra – SP – Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/02/2026.

4041546 UQ - 403975I TDS - 210 X 297 MM