

**Dimorf<sup>®</sup>**

**sulfato de morfina pentaidratado**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Comprimido**

**10 mg e 30 mg**

**BULA PARA O PACIENTE**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Dimorf®

sulfato de morfina pentaidratado

### APRESENTAÇÕES

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

Embalagens contendo 50 comprimidos (5 blisters 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 FD&C N.º 2.

## II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A morfina age sobre o sistema nervoso central e outros órgãos do corpo. Seu principal efeito é o alívio das dores intensas.

O tempo para o efeito é de 1 a 2 horas. A duração da ação, somente em pacientes não tolerantes, para a forma oral é de 4 a 5 horas. A substância é eliminada principalmente pelos rins.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você apresenta algum dos quadros abaixo, fale para seu médico, pois Dimorf<sup>®</sup> Comprimidos pode ser contraindicado em casos de: sensibilidade à morfina ou a algum componente da fórmula; insuficiência ou depressão respiratória; depressão do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária; crise de asma brônquica; arritmia cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; hipercabia, aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro espinhal; lesões cerebrais; tumor cerebral; alcoolismo crônico; tremores; doenças que causam convulsão; pós-cirúrgico de cirurgia de vesícula biliar ou de abdômen, anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf<sup>®</sup> Comprimidos está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrointestinal e íleo-paralítico.

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

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

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.**

#### **Dependência**

A morfina pode causar dependência física ou psíquica, 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) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

Não descontinuar abruptamente DIMORF<sup>®</sup> comprimidos, reduzir a dose gradualmente.

#### **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 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.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com DIMORF® comprimidos.

#### **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.

#### **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 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.

### **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.

### **Síndrome de Abstinência Neonatal**

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. 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. Desta forma, devem ingerir a menor dose possível de sulfato de morfina.

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Gênero**

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.

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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

### **Insuficiência Renal ou Hepática**

Pacientes com cirrose e/ou falência renal 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 esfíncter 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**

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.

Os pacientes de risco devem 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**

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. 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<sup>®</sup> comprimidos é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

### **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.

### **Interações medicamentosas**

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), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida, clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento pode causar doping.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Cuidados de conservação**

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

O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação, sendo que após esta data 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Como usar:**

Você deve tomar este medicamento por via oral, com ingestão de quantidade suficiente de líquido.

### **Dose:**

#### **Adultos**

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

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, a dose deve ser administrada a cada 4 horas até encontrar o nível desejado de analgesia. Caso o paciente esteja recebendo outros analgésicos narcóticos, equilibrar as dosagens de modo a alcançar a analgesia necessária.

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.

**Redução da Dose de Morfina e Descontinuação do Tratamento:** gradualmente reduzir a dose para prevenir os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente. Não descontinuar abruptamente DIMORF<sup>®</sup> comprimidos.

**Abuso e Dependência do Fármaco:** assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. O fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que faça o uso de doses excessivas por longos períodos. Não aumente a dose sem consultar seu médico. 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.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso esqueça-se de alguma dose, você deve tomá-la assim que possível. Entretanto, se estiver perto do horário da próxima dose, não tome o medicamento. Aguarde o horário e tome uma dose normal. Não tome doses seguidas.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

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 comuns observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

**Sistema Nervoso Central:** euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

**Gastrointestinal:** boca seca, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação e cólica no abdômen.

**Cardiovascular:** rubor na face, diminuição do batimento cardíaco, palpitação e desmaio.

**Geniturinário:** dificuldade para urinar e redução da libido e/ou impotência.

**Alérgico:** coceira, inchaço, placas vermelhas na pele ou outras alterações na pele.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

### **Sinais e Sintomas:**

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, 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.

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.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III - DIZERES LEGAIS**

**MS N.º 1.0298.0097**

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

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

**R\_M\_0097\_00**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                      |                                             |                   | Dados das alterações de bulas                                       |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do Expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Número do Expediente | Assunto                                     | Data de aprovação | Itens de bula                                                       | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 08/03/2021                    | -                    | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                           | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS                                                 | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 02/03/2021                    | 0825099/21-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                           | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS                                                 | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 09/01/2017                    | 0040047/17-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 12/12/2016                                     | 2591701/16-3         | 10500-SUMED-<br>Cumprimento de<br>exigência | 20/12/2016        | Todos os itens foram alterados para atualização<br>do texto de bula | VP e VPS           | Todas as apresentações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|            |              |                                                                                                 |            |              |                                                       |            |                                                                                                                                                             |          |                            |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|
| 07/12/2016 | 2571579/16-8 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 03/11/2016 | 2451586/16-2 | 10198 – SIMILAR –<br>Alteração menor de<br>excipiente | 03/11/2016 | I. Identificação do medicamento<br><br>3. Quando não devo usar este medicamento?<br><br>5. Onde, como e por quanto tempo posso<br>guardar este medicamento? | VP e VPS | 30 MG COM CX BL AL AL X 50 |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|

**Dimorf<sup>®</sup> 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 PACIENTE**

## 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 AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Dimorf® LC cápsulas duras de liberação prolongada é indicado para o alívio da dor intensa e crônica.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A morfina age sobre o sistema nervoso central e em outros órgãos do corpo. Seu principal efeito é o alívio das dores intensas.

O início do efeito é rápido e o alívio da dor, quando se utilizam as cápsulas LC (liberação cronogramada), pode chegar a até 12 horas. O medicamento é eliminado principalmente pelos rins.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você apresenta algum dos quadros abaixo, fale para seu médico, pois Dimorf<sup>®</sup> LC cápsulas pode ser contraindicado em casos de: sensibilidade à morfina ou a algum componente da fórmula; insuficiência ou depressão respiratória; depressão do sistema nervoso central; insuficiência cardíaca secundária; crise de asma brônquica; arritmia cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; hipercabia, aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro-espinhal; lesões cerebrais; tumor cerebral; alcoolismo crônico; tremores; doenças que causam convulsão; pós-cirúrgico de cirurgia de vesícula biliar ou de abdômen, anastomose cirúrgica, administração conjunta com inibidores da MAO ou após um período de 14 dias com este tratamento.

Dimorf<sup>®</sup> LC está contraindicado em pacientes que apresentem obstrução gastrointestinal e íleo-paralítico.

Dimorf<sup>®</sup> LC está apenas indicado para o 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<sup>®</sup> estiver titulada.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

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

**Atenção diabético: este medicamento contém SACAROSE.**

**Este medicamento contém LACTOSE.**

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.**

#### **Dependência**

A morfina pode causar dependência física ou psíquica, 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) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

Não descontinuar abruptamente DIMORF<sup>®</sup> cápsulas, reduzir a dose gradualmente.

#### **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).

Considerando que os produtos de liberação modificada, tais como DIMORF<sup>®</sup> LC cápsulas de liberação prolongada, permitem que a substância ativa seja liberada gradualmente em um período de tempo prolongado, há um maior risco de superdose e morte devido à maior quantidade de morfina presente.

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<sup>®</sup> 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 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.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com DIMORF<sup>®</sup> LC cápsulas.

#### **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.

#### **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 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.

### **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.

### **Síndrome de Abstinência Neonatal**

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. 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. Desta forma, devem ingerir a menor dose possível de sulfato de morfina.

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Gênero**

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.

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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

### **Insuficiência Renal ou Hepática**

Pacientes com cirrose e/ou falência renal 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 esfíncter 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**

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.

Os pacientes de risco devem 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**

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. 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<sup>®</sup> LC cápsulas é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

### **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.

### **Interações medicamentosas**

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), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida, clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento pode causar doping.**

**Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.**

**Este medicamento contém LACTOSE.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Cuidados de conservação**

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

O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação, sendo que após esta data 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Como usar:**

Dimorf® LC cápsulas é preparado especialmente para que a substância ativa seja liberada aos poucos (a liberação dura 12 horas).

Você deve tomar este medicamento por via oral, com ingestão de quantidade suficiente de líquido.

Para pacientes com dificuldades para engolir, a cápsula poderá ser aberta e seu conteúdo misturado a um alimento pastoso.

Os microgrânulos não devem ser mastigados, quebrados e/ou triturados, pois podem ser absorvidos rapidamente e gerar uma superdose.

**Dose:**

**Adultos**

Uma cápsula de 30 mg, 60 mg ou 100 mg a cada 12 horas ou conforme recomendação de seu médico.

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 de **Dimorf<sup>®</sup> LC cápsulas** na mesma dose diária (24 horas), levando-se em consideração que a dose varia para cada pessoa e deve obedecer a recomendação do seu médico.

Utilizar a menor dose eficaz possível.

**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.

**Redução da Dose de Morfina e Descontinuação do Tratamento:** gradualmente reduzir a dose para prevenir os sinais e sintomas de abstinência no paciente fisicamente dependente. Não descontinuar abruptamente DIMORF<sup>®</sup> LC cápsulas.

**Abuso e Dependência do Fármaco:** assim como com outros opioides, alguns pacientes podem desenvolver dependência física e psíquica em relação à morfina. O fármaco deve ser retirado gradualmente em qualquer paciente que faça o uso de doses excessivas por longos períodos. Não aumente a dose sem consultar seu médico. 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.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Os microgrânulos não podem ser partidos ou mastigados, porém a cápsula pode ser aberta.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso esqueça de alguma dose, você deve tomá-la assim que possível. Entretanto, se estiver perto do horário da próxima dose, não tome o medicamento. Aguarde o horário e tome uma dose normal. Não tome doses seguidas.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

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 comuns observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

**Sistema Nervoso Central:** euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

**Gastrointestinal:** boca seca, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação e cólica no abdômen.

**Cardiovascular:** rubor na face, diminuição do batimento cardíaco, palpitação e desmaio.

**Geniturinário:** dificuldade para urinar e redução da libido e/ou impotência.

**Alérgico:** coceira, inchaço, placas vermelhas na pele ou outras alterações na pele.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?**

### **Sinais e Sintomas:**

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, 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.

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.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III- DIZERES LEGAIS**

**MS N.º 1.0298.0097**

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

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

**R\_M\_0097\_00**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                      |         |                   | Dados das alterações de bulas |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|---------|-------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do Expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Número do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 08/03/2021                    | -                    | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -       | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS           | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 02/03/2021                    | 0825099/21-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -       | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS           | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 17/04/2019                    | 0346649193           | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -       | -                 | 1. INDICAÇÕES                 | VP e VPS           | 100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|            |              |                                                                                                 |            |              |                                             |            |                                                                     |          |                        |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|
| 09/01/2017 | 0040047/17-5 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 12/12/2016 | 2591701/16-3 | 10500-SUMED-<br>Cumprimento de<br>exigência | 20/12/2016 | Todos os itens foram alterados para atualização<br>do texto de bula | VP e VPS | Todas as apresentações |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|

**Dimorf<sup>®</sup>**

**sulfato de morfina pentaidratado**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução oral**

**10 mg/mL**

**PARA O PACIENTE**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Dimorf®**

sulfato de morfina pentaidratado

## APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco contendo 60 mL de solução oral + 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, aroma artificial de chocolate, cloreto de sódio, água purificada.

## II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A morfina age sobre o sistema nervoso central e outros órgãos do corpo. Seu principal efeito é o alívio das dores intensas. O tempo para o efeito é de 1 a 2 horas. A duração da ação, somente em pacientes não tolerantes, para a forma oral é de 4 a 5 horas. A substância é eliminada principalmente pelos rins.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você apresenta algum dos quadros abaixo, fale para seu médico, pois **Dimorf®** Solução Gotas de uso oral pode ser contraindicado em casos de: sensibilidade à morfina ou algum componente da fórmula; insuficiência ou depressão respiratória; depressão do sistema nervoso central, insuficiência cardíaca secundária; crise de asma brônquica; arritmia cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; hipercabia; aumento da pressão intracraniana e do líquido cérebro-espinhal; lesões cerebrais; tumor cerebral; alcoolismo crônico; tremores; doenças que causam convulsão; pós-cirúrgico de cirurgia de vesícula biliar ou de abdômen, 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 gastrointestinal e íleo-paralítico.

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

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.

#### **Dependência**

A morfina pode causar dependência física ou psíquica, 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) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

Não descontinuar abruptamente DIMORF® Solução Gotas, reduzir a dose gradualmente.

#### **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 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.

Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas ou produtos que contenham álcool durante o tratamento com DIMORF® Solução Gotas.

### **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.

### **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).

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.

### **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.

### **Síndrome de Abstinência Neonatal**

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. 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. Desta forma, devem ingerir a menor dose possível de sulfato de morfina.

#### **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**

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.

Mantenha a solução oral 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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

### **Insuficiência Renal ou Hepática**

Pacientes com cirrose e/ou falência renal 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 esfíncter 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**

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, cifoesciose 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.

Os pacientes de risco devem 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**

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. 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<sup>®</sup> Solução Gotas é contraindicado em pacientes com íleo paralítico ou com outra obstrução gastrointestinal. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

### **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.

### **Interações Medicamentosas**

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), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida, clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento pode causar doping.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Cuidados de conservação**

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

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

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

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

### **Características físicas e organolépticas:**

Dimorf® Solução Gotas é límpida e isenta de partículas estranhas. Cor castanho a castanho escuro e odor característico de chocolate.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Como usar:**

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

A dose inicial pode ser reduzida após a obtenção de resposta inicial e manutenção da mesma por três dias.

Para melhorar o sabor, o produto pode ser diluído em suco de fruta antes da ingestão.

Você deve tomar este medicamento por via oral.

### **Dose:**

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

Dose oral em adultos: De 05 a 20 mg a cada 4 horas ou conforme orientação do seu médico. A dose é uma variável dependente do paciente, portanto, doses adicionais podem ser necessárias para conseguir-se adequada analgesia. As doses adicionais devem ser utilizadas estritamente com orientação de seu médico.

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, em casos graves 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 da dor, o paciente pode dormir por muitas horas. Isto não quer dizer necessariamente que a dose do analgésico indicada pelo seu médico está muito alta, e sim que o paciente teve alívio da dor e conseguiu dormir. Após isto, fazer nova avaliação do paciente e, se necessário, reduzir a dose. A dose, portanto, deve ser mantida por no mínimo 3 dias, se a atividade respiratória e outros sinais vitais, como pressão arterial e pulso forem adequados. Doses menores ou completa interrupção de Dimorf® Solução Gotas pode ser necessário devido a mudanças fisiológicas ou piora do estado mental do paciente.

**Dose oral pediátrica:** A dose será estipulada pelo médico de acordo com a gravidade da dor, levando-se em consideração a idade e o peso do paciente. Utilize sempre o conta-gotas para que uma dose maior não seja administrada.

A dose média recomendada de Dimorf® Solução Gotas 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 interrupção abrupta pode precipitar sintomas típicos de abstinência, incluindo convulsões. Não modifique a dose do medicamento recomendada ou pare de tomá-lo sem o consentimento do seu médico.

Nos casos de suspeita de dependência, o medicamento deve ser retirado gradualmente segundo instruções do médico.

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.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso esqueça alguma dose, você deve tomá-la assim que possível. Entretanto, se estiver perto do horário da próxima dose, não tome o medicamento. Aguarde o horário e tome uma dose normal. Não tome doses seguidas.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

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 comuns observadas incluem tonturas, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração.

**Sistema Nervoso Central:** Euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, sonolência, agitação, desorientação e distúrbios visuais.

**Gastrintestinal:** Boca seca, diminuição do apetite, náusea, vômito, constipação e cólica no abdômen.

**Cardiovascular:** Rubor na face, diminuição do batimento cardíaco, palpitação e desmaio.

**Geniturinário:** Dificuldade para urinar e redução da libido e/ou impotência.

**Alérgico:** Coceira, inchaço, placas vermelhas na pele ou outras alterações na pele.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

### **Sinais e Sintomas:**

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, 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 opióides, incluindo-se a morfina.

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.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III - DIZERES LEGAIS**

**MS N.º 1.0298.0097**

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

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

**R\_0097\_01**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                      |                                                        |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do Expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Número do Expediente | Assunto                                                | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                             | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 08/03/2021                    | -                    | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                                      | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS                                                                                                       | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 02/03/2021                    | 0825099/21-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                                      | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS                                                                                                       | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 30/08/2018                    | 0853419/18-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 22/12/2017                                     | 2315555/17-8         | AMPLIAÇÃO DO<br>PRAZO DE<br>VALIDADE DO<br>MEDICAMENTO | 30/07/2018        | 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO<br>POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br><br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO<br>MEDICAMENTO | VP e VPS           | 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|            |              |                                                                                                 |            |              |                                             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                                                      |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------|
|            |              |                                                                                                 |            |              |                                             |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |                                                      |
| 20/12/2017 | 2306952/17-0 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -          | -            | -                                           | -          | 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO<br>POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO<br>MEDICAMENTO                                                                                                                                                                            | VP e VPS | 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA |
| 09/01/2017 | 0040047/17-5 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 12/12/2016 | 2591701/16-3 | 10500-SUMED-<br>Cumprimento de<br>exigência | 20/12/2016 | Todos os itens foram alterados para atualização<br>do texto de bula                                                                                                                                                                                                                              | VP e VPS | Todas as apresentações                               |
| 27/10/2014 | 0964780/14-5 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -          | -            | -                                           | -          | Identificação do Medicamento<br><br>4. O que devo saber antes de usar este<br>medicamento<br><br>5. Onde, como e por quanto tempo posso<br>guardar este medicamento<br><br>6. Como devo usar este medicamento<br><br>8. Quais males que este medicamento pode me<br>causar<br><br>Dizeres Legais | VP e VPS | 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA |
| 27/06/2014 | 0508369/14-9 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -          | -            | -                                           | -          | - Inserção da frase sobre risco de dependência<br>física/psíquica.                                                                                                                                                                                                                               | VP e VPS | 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA |
| 26/06/2014 | 0503946/14-1 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de                     | -          | -            | -                                           | -          | Unificação das bulas de todas as apresentações/<br>formas farmacêuticas                                                                                                                                                                                                                          | VP e VPS | 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA |

|            |              |                                                                                         |   |   |   |   |                                                              |          |                                                      |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|--------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------|
|            |              | Bula – RDC 60/12                                                                        |   |   |   |   |                                                              |          |                                                      |
| 24/06/2014 | 0495968/14-0 | 10457 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR - Inclusão<br>Inicial de Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | - | - | - | - | Todos os itens foram alterados para adequação<br>à RDC 47/09 | VP e VPS | 10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA |

**Dimorf<sup>®</sup>**

**sulfato de morfina pentaidratado**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução Injetável**

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

**BULA PARA O PACIENTE**

## 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 AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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 para o 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

Promove o alívio da dor por períodos maiores, sem a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

Administração epidural de pequenas doses provoca o alívio da dor por períodos mais prolongados diminuindo o risco de alguns efeitos colaterais e reações adversas.

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (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.

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.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

DIMORF<sup>®</sup> 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 cerebrospinal, tumor cerebral, fleo 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 outro fármaco ou condição médica que contraindique as técnicas epidural ou intratecal.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

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

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.**

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<sup>®</sup> solução injetável pela via epidural ou intratecal 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, 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) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

### **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 e 10 mg/mL é destinado para uso intravenoso, intramuscular, epidural e intratecal. 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. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas de sulfato de morfina. 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 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.

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

### **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.

### **Síndrome de Abstinência Neonatal**

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. 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 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.

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Gênero**

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.

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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

#### **Insuficiência Renal ou Hepática**

Deve-se ter precaução quando se administra morfina epidural ou intratecal à pacientes com insuficiência hepática ou renal, visto que a meia-vida de eliminação do fármaco pode ser prolongada.

#### **Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático**

Como uma quantidade significativa de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonidade 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**

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, cifoescoliiose 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.

Os pacientes de risco devem 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**

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. 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. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

### **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.

### **Interações Medicamentosas**

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), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida, clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento pode causar doping.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Cuidados de conservação**

Deve ser mantido em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido 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<sup>®</sup> é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

DIMORF<sup>®</sup> é uma solução injetável estéril, apirogênica, isobárica, sem antioxidantes, conservantes e substâncias potencialmente neurotóxicas, destinada para administração intramuscular, 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.

#### **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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.**

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 adicionais 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 pentaidratado.

#### **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.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso. Este medicamento é utilizado sob demanda (necessidade do paciente) de acordo com critério clínico do médico.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

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 medicamento 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.

Verifique com seu médico imediatamente se algum dos seguintes eventos adversos ocorrerem:

**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 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 e hipotensão.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

### **Sinais e Sintomas:**

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, 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.

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.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III- DIZERES LEGAIS**

MS N.º 1.0298.0097

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

**Registrado por:**

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

R\_M\_0097\_02



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                      |                                                          |                   | Dados das alterações de bulas |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do Expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Número do Expediente | Assunto                                                  | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 08/03/2021                    | -                    | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                                        | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS           | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 02/03/2021                    | 0825099/21-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                                        | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS           | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 07/02/2019                    | 0115683/19-7         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 04/08/2016                                     | 2149952/16-7         | ALTERAÇÃO DE<br>LOCAL DE<br>FABRICAÇÃO DE<br>MEDICAMENTO | 01/10/2018        | III - DIZERES LEGAIS          | VP e VPS           | 0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos<br>esterilizados com 1 ampola de 1 mL;<br><br>0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL<br>ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|            |              |                                                                                                 |   |   |   |   |                                                                                      |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |              |                                                                                                 |   |   |   |   |                                                                                      |          | <p>1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.</p> <p>10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.</p>                                                                                                                                                                                                     |
| 21/05/2018 | 0403644/18-1 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | I. Identificação do medicamento;<br>Adequação ao vocabulário controlado da<br>Anvisa | VP e VPS | <p>0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;</p> <p>0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.</p> <p>1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.</p> <p>10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.</p> |
| 27/11/2017 | 2238205/17-4 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | I. Identificação do medicamento;<br>Adequação ao vocabulário controlado da<br>Anvisa | VP e VPS | <p>0,1 mg/mL: 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;</p> <p>0,2 mg/mL: 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.</p> <p>1,0 mg/mL: 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. e 5 ou 50 ampolas de 1 mL.</p>                                                                                        |
| 07/08/2017 | 1648579/17-3 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | I. Identificação do medicamento                                                      | VP e VPS | <p>0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;</p> <p>0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.</p> <p>1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.</p> <p>10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.</p> |

|            |              |                                                                                                 |            |              |                                             |            |                                                                     |          |                        |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|
| 09/01/2017 | 0040047/17-5 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 12/12/2016 | 2591701/16-3 | 10500-SUMED-<br>Cumprimento de<br>exigência | 20/12/2016 | Todos os itens foram alterados para atualização<br>do texto de bula | VP e VPS | Todas as apresentações |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|

**Dimorf<sup>®</sup>**

**sulfato de morfina pentaidratado**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução injetável**

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

**BULA PARA O PACIENTE**

## 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 1mL 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 AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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 via intratecal, para o 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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

Promove o alívio da dor por períodos maiores, sem a perda das funções motora, sensorial ou simpatomimética.

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

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (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.

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.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

DIMORF<sup>®</sup> está contraindicado 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 outro fármaco ou condição médica que contraindique a técnica epidural ou intratecal.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

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

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Os pacientes que utilizam opioides com benzodiazepínicos, outros medicamentos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central) ou álcool devem procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sintomas de tontura ou mal-estar, sonolência extrema, respiração lenta ou difícil, ou ausência de resposta. A ausência de resposta significa que a pessoa não responde ou reage normalmente ou você não pode acordá-la. Fale com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre a ingestão de opioides ou benzodiazepínicos.**

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<sup>®</sup> 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, 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) se você faz tratamento com opioide, incluindo sulfato de morfina.

### **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<sup>®</sup> 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. Após a desintoxicação, pode ser possível reiniciar o tratamento com doses mais baixas de sulfato de morfina. 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 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.

#### **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 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.

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.

### **Síndrome de Abstinência Neonatal**

Os recém-nascidos de mães que receberam morfina cronicamente podem apresentar síndrome de abstinência neonatal. 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 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.

#### **Uso Pediátrico**

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

#### **Gênero**

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.

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. Podem ocorrer variações pupilares e possível aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e dos efeitos depressores respiratórios de sulfato de morfina.

### **Insuficiência Renal ou Hepática**

Deve-se ter precaução quando se administra morfina intratecal ou epidural à pacientes com insuficiência hepática ou renal, visto que a meia-vida de eliminação do fármaco pode ser prolongada.

### **Cirurgia ou Doença do Trato Biliar/Pancreático**

Como uma quantidade significativa de sulfato de morfina é liberada na circulação sistêmica pela administração neuroaxial, a hipertonidade 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**

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.

Os pacientes de risco devem 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**

Pode ocorrer insuficiência adrenal com o uso de opioides. 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. Pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda, devem ser monitorados. 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.

### **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.

### **Interações Medicamentosas**

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), relaxantes musculares, benzodiazepínicos, cisaprida, metoclopramida, clomipramida, amitriptilina, e inibidores da glicoproteína P (ex: quinidina). Nestas situações, a ação da morfina pode ser

potencializada. A morfina não deve ser administrada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO).

A associação de analgésicos agonistas/antagonistas ou rifampicina com morfina pode reduzir seu efeito analgésico. A morfina pode reduzir a eficácia de diuréticos. O uso de fármacos serotoninérgicos com opioides podem resultar na síndrome serotoninérgica.

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.

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.

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

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**O medicamento deve ser administrado sob supervisão médica, porque seu uso abusivo pode levar à dependência.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento pode causar doping.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

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

Não deve ser congelado e nem autoclavado.

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

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

### **Características físicas e organolépticas:**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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.

### **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**

*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 pentaidratado.

**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.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

**8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

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 intratecal ou epidural 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 medicamento 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 (p e/ou injeção em áreas lombares).

Verifique com seu médico imediatamente se algum dos seguintes eventos adversos ocorrerem:

**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 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 e hipotensão.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

### **Sinais e Sintomas:**

A superdose é caracterizada por dificuldade respiratória com ou sem depressão concomitante do sistema nervoso central, 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.

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.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III- DIZERES LEGAIS**

MS N.º 1.0298.0097 (0,2 mg/mL)

MS N.º 1.0298.0363 (0,1 mg/mL)

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

#### **Registrado por:**

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

#### **Fabricado por:**

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

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

CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

R\_M\_0097\_0363\_02



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                                 | Dados da petição/notificação que altera a bula |                      |                                                          |                   | Dados das alterações de bulas |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do Expediente | Assunto                                                                                         | Data do expediente                             | Número do Expediente | Assunto                                                  | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 08/03/2021                    | -                    | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                                        | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS           | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 02/03/2021                    | 0825099/21-5         | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -                                              | -                    | -                                                        | -                 | 9. REAÇÕES ADVERSAS           | VPS                | 0,2 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>1,0 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 2 ML<br>0,1 MG/ML SOL INJ CX 50 ENVOL AMP VD<br>AMB X 1 ML<br>10,0 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X<br>1ML<br>10 MG/ML SOL GOT CT FR VD AMB X 60 ML<br>+ CGT ATIVA<br>10 MG COM CX BL AL AL X 50<br>30 MG COM CX BL AL AL X 50<br>100 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>60 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60<br>30 MG CAP DURA LIB PROL CX BL AL PLAS<br>TRANS X 60 |
| 07/02/2019                    | 0115683197           | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 04/08/2016                                     | 2149952/16-7         | ALTERAÇÃO DE<br>LOCAL DE<br>FABRICAÇÃO DE<br>MEDICAMENTO | 01/10/2018        | III - DIZERES LEGAIS          | VP e VPS           | 0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos<br>esterilizados com 1 ampola de 1 mL;<br><br>0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL<br>ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|            |              |                                                                                           |   |   |   |   |                                                                                       |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |              |                                                                                           |   |   |   |   |                                                                                       |          | 1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.<br><br>10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL.                                                                                                                                                                                                     |
| 21/05/2018 | 0403644/18-1 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | I. Identificação do medicamento;<br><br>Adequação ao vocabulário controlado da Anvisa | VP e VPS | 0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;<br><br>0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.<br><br>1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.<br><br>10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL. |
| 27/11/2017 | 2238205/17-4 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | I. Identificação do medicamento;<br><br>Adequação ao vocabulário controlado da Anvisa | VP e VPS | 0,1 mg/mL: 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;<br><br>0,2 mg/mL: 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.<br><br>1,0 mg/mL: 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL. e 5 ou 50 ampolas de 1 mL.                                                                                        |
| 07/08/2017 | 1648579/17-3 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | I. Identificação do medicamento                                                       | VP e VPS | 0,1 mg/mL em caixas contendo 5, 10 e 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL;<br><br>0,2 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL.<br><br>1,0 mg/mL em caixas contendo 50 ampolas de 2 mL ou 50 estojos esterilizados com 1 ampola de 2 mL.<br><br>10 mg/mL em caixas contendo 5 ou 50 ampolas de 1 mL. |

|            |              |                                                                                                 |            |              |                                             |            |                                                                     |          |                                                                                                   |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09/01/2017 | 0040047/17-5 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 12/12/2016 | 2591701/16-3 | 10500-SUMED-<br>Cumprimento de<br>exigência | 20/12/2016 | Todos os itens foram alterados para atualização<br>do texto de bula | VP e VPS | Todas as apresentações                                                                            |
| 04/11/2015 | 0964810/15-1 | 10450 –<br>MEDICAMENTO<br>SIMILAR – Notificação<br>de Alteração de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | -          | -            | -                                           | -          | Atualização do texto de bula                                        | VP e VPS | 0,2mg/ml – caixas contendo 50 ampolas de 1 mL ou<br>50 estojos esterilizados com 1 ampola de 1 mL |