

FOLHETO INFORMATIVO

Denominação do medicamento

MORFINA 1% BRAUN - Solução injectável de cloridrato de morfina a 10 mg/1 ml, apresentada em caixas de cartão de 10 ampolas de vidro de 1 ml.

Composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas

Cloridrato de morfina.3H₂O – 10 mg/ml

Forma farmacêutica e respectivo conteúdo em peso, volume ou número de unidades

Forma farmacêutica: solução injectável.

Apresentação: ampolas de vidro de 1 ml apresentadas em caixas de cartão de 10 unidades.

Categoria fármaco-terapêutica

2.12. - Sistema Nervoso Central – Analgésicos estupefacientes
N02AA01 (Classificação ATC)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

B|Braun Medical Lda.
Est. Consiglieri Pedroso, 80
Queluz de Baixo
2745-553 Barcarena

Indicações terapêuticas

Tratamento de :

- processos dolorosos de intensidade severa
- dor no pós-operatório imediato
- dor em doenças crónicas malignas
- dor no enfarte do miocárdio
- dispneia associada a insuficiência ventricular esquerda e edema pulmonar

Contra-indicações

Os analgésicos potentes, em especial a morfina, estão contra-indicados nas seguintes situações:

- a) Choque
- b) Asma brônquica
- c) Estados convulsivos
- d) Geriatria e caquexia
- e) Alcoolismo agudo. Intoxicação alcoólica aguda / delirium tremens
- f) Doenças inflamatórias ou obstrutivas do intestino
- g) Lactentes e sobretudo recém-nascidos
- h) Administração concomitante com inibidores da MAO e durante duas semanas após a interrupção dos mesmos. Risco de íleus paralítico e síndrome abdominal agudo de etiologia desconhecida.

A morfina encontra-se ainda contra-indicada em doentes com alergia à morfina ou outras substâncias opiáceas, assim como em doentes com depressão respiratória ou doença

respiratória obstrutiva grave. A administração de morfina por via epidural ou intratecal encontra-se igualmente contra-indicada no caso de existir infecção no local da injeção e em doentes com alterações graves da coagulação.

Efeitos indesejáveis

O perfil toxicológico da morfina é semelhante ao dos restantes analgésicos opiáceos, apesar dos efeitos indesejáveis apresentarem-se com mais frequência.

Nas doses normalmente utilizadas, os efeitos indesejáveis mais comuns da morfina e de outros analgésicos opiáceos são náuseas, vômitos, obstipação, sonolência e confusão mental, sudorese, euforia; o uso prolongado geralmente desenvolve habituação.

Mesmo com doses terapêuticas pode existir uma moderada depressão respiratória. Dependência física e psíquica pode surgir após 1-2 semanas. Síndrome de privação surge algumas horas após a paragem do tratamento prolongado e atinge um máximo entre a 36^a e 72^a horas.

A micção pode tornar-se difícil e podem surgir espasmos biliares ou uretéricos; verifica-se também um efeito antidiurético. Também pode surgir cefaleia, agitação, tremor, convulsões, ansiedade, depressão, insónia, hipertensão intracraniana, sensação de boca seca, espasmo da laringe, diarreia, câibras abdominais, alterações do gosto, suores, rubor da face, vertigens, bradicardia, palpitações, hipertensão, hipotensão, colapso, apneia, paragem cardíaca, retenção urinária, redução da libido, impotência, visão nublada, nistagmo, edema, hipotermia, inquietação, alterações do humor, alucinações, diplopia mióse. Este tipo de efeitos é mais vulgar em doentes de ambulatório, com dores não muito intensas, do que em doentes acamados.

Alguns pacientes apresentam aumento da pressão intracraniana. Pode surgir rigidez muscular como consequência da administração de doses elevadas.

A administração de doses mais elevadas produz depressão respiratória e hipotensão, acompanhadas de insuficiências circulatórias e coma profundo. Especialmente nas crianças podem surgir convulsões. A insuficiência respiratória pode conduzir à morte.

A morfina e alguns dos outros opiáceos levam à libertação de histamina, de acordo com a dose administrada. A histamina é uma das responsáveis pelo aparecimento de edema, urticária, prurido, erupções exantemáticas, hipotensão e rubor. No local da injeção podem surgir dermatites de contacto, dor e irritação. Raramente surgem reacções anafiláticas após administração intravenosa.

A administração epidural ou intratecal não elimina o risco de efeitos secundários graves. A depressão respiratória pode surgir um pouco depois da administração devido à redistribuição venosa directa sobre os centros respiratórios do sistema nervoso central. Além disso, pode produzir depressão respiração tardia até 24 horas após a administração, possivelmente como resultado da extensão rostral. Depois da administração epidural ou intratecal de morfina, produz-se frequentemente retenção urinária, especialmente nos homens, que pode persistir durante 10 a 20 horas após a injeção, pelo que pode ser necessária uma cateterização. Também com frequência, e dependendo da dose, produz-se prurido generalizado.

Interações medicamentosas e outras

Existem medicamentos cuja administração simultânea com a morfina não é recomendada, na medida em que podem conduzir a certos riscos ou distúrbios, tais como:

- Antidiarreicos e antiperistálticos (tais como loperamida, caulino, pectina, alcalóides da beladona e ópio): podem aumentar o risco de obstipação grave, assim como depressão do SNC.
- Antihipertensivos (especialmente os bloqueadores ganglionares) ou diuréticos e outros medicamentos hipotensores: os efeitos hipotensores destes fármacos são potenciados pelos analgésicos opiáceos, aumentando o risco de hipotensão ortostática.
- Antimuscarínicos ou outros medicamentos com esta acção: o uso simultâneo destes

fármacos com os analgésicos opiáceos aumenta o risco de obstipação grave, o que pode ocasionar íleos paralítico e/ou retenção urinária.

- A administração concomitante com inibidores da MAO e durante duas semanas após a interrupção dos mesmos está contraindicada
- Naltrexona: a sua administração a um paciente com dependência física de fármacos opiáceos precipitará os sintomas de supressão; estes podem surgir 5 minutos após a administração de naltrexona, persistir até 48 horas e os seus efeitos são dificilmente reversíveis. Para além disso, a naltrexona bloqueia os efeitos terapêuticos dos opiáceos. Apesar do uso de doses aumentadas de morfina poderem superar o bloqueio da naltrexona não devem ser utilizadas, na medida em que podem aumentar e prolongar a depressão respiratória e o colapso circulatório.
- Alguns analgésicos opióides com alguma actividade antagonista como a buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazoína podem precipitar síndrome de abstinência em doentes que usaram recentemente morfina
- A ciclizina pode antagonizar os benefícios hemodinâmicos da morfina
- A morfina retarda a absorção da mexilitina e antagoniza os efeitos gastrointestinais metoclopramida, da domperidona e possivelmente do cisapride

Existe um outro grupo de medicamentos que aumentam os efeitos da morfina. Deste modo, em caso da sua administração conjunta as doses de ambos devem ser ajustadas. Entre eles encontram-se:

- Depressores do Sistema Nervoso Central (S.N.C) (antipsicóticos, anestésicos, álcool, antidepressivos tricíclicos, hipnóticos, sedativos): o uso concomitante destes fármacos com os analgésicos opiáceos pode aumentar a depressão do S.N.C, a depressão respiratória e a hipotensão. Para além disso, algumas fenotiazinas aumentam, enquanto outras diminuem, os efeitos dos analgésicos opiáceos utilizados como coadjuvantes da anestesia. Por outro lado, a administração simultânea com outros depressores do S.N.C que apresentem risco potencial de desenvolver habituação, vai aumentar esse risco.
- Bloqueadores neuromusculares e outros medicamentos que possuam alguma actividade bloqueadora neuromuscular: a depressão respiratória central provocada pelos opiáceos pode aumentar ou prolongar-se por acção destes fármacos (apneia ou paragem respiratória).
- Analgésicos agonistas dos opiáceos (incluindo o fentanilo e alfentanilo): se se administrarem simultaneamente dois ou mais, podem resultar efeitos aditivos sobre a depressão do SNC, depressão respiratória e hipotensão.
- Pentazoína, Nalbufina e Butorfanol: podem conduzir a efeitos secundários aditivos. A Pentazoína e Nalbufina podem também precipitar sintomas de supressão e antagonizar os efeitos de analgesia e depressão do SNC.

Por último, existe um outro grupo de medicamentos que diminuem os efeitos da morfina, entre os quais:

- Buprenorfina: compete para os receptores μ . Apesar de antagonizar os efeitos de depressão respiratória para as doses elevadas de morfina, pode produzir depressão respiratória aditiva com doses baixas de morfina.
- Naloxona: antagoniza os efeitos analgésicos, depressores do S.N.C e depressores respiratórios dos analgésicos opiáceos, podendo ainda precipitar sintomas de supressão em doentes com dependência física se não for utilizada para tratar a sobredosagem de morfina. Sem dúvida, as doses intravasculares baixas de naloxona diminuem a incidência de efeitos secundários.

Deve-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas pois a depressão do centro respiratório e do

S.N.C pode ser potenciada.

No caso da administração concomitante ser estritamente necessária, as doses devem ser reduzidas e proceder-se à monitorização do doente.

Precauções especiais de utilização

- a) Insuficiência hepática. A administração de morfina em caso de cirrose ou hepatite aguda deve ser feita com muito cuidado dado que, como o processo de destoxificação da morfina no fígado se encontra muito diminuído nestas situações, facilmente se chega ao estado de coma mesmo utilizando pequenas doses.
- b) Insuficiência respiratória. Em processos pulmonares agudos e crónicos - efisema, doenças pulmonares crónicas -, sobretudo quando existe cianose e secreção brônquica excessiva, deve utilizar-se a morfina com extrema precaução, visto que este fármaco pode facilmente aumentar a anóxia por depressão do centro respiratório.
- c) Insuficiência renal.
- d) Hipotireoidismo, insuficiência adrenocortical. Nestes casos os hipnoanalgésicos apresentam uma acção aumentada. O mixedema não tratado constitui uma contra-indicação definida para a morfina e demais opiáceos.
- e) Lesões intracranianas. Em caso de traumatismos e de hipertensão intracraniana deve administrar-se a morfina com cuidado dado o perigo de depressão do centro respiratório e de aumento da pressão intracraniana associados a este fármaco.
- f) Hipertrofia prostática.
- g) Miastenia grave.

Precauções também a ter em doentes que sofram de hipotensão, convulsões, diminuição da reserva respiratória, cirurgia prévia das vias biliares, flutter auricular e outras arritmias supraventriculares. Pode haver retenção urinária em doentes com hipertrofia prostática ou doença uretral

Recomenda-se um controlo clínico especial na presença de pressão intracraniana aumentada, lesão cerebral, asma crónica, hipotensão, hipotireoidismo, taquicardia supraventricular, hipertrofia prostática ou estenose uretral, disfunção da vesícula biliar, doença inflamatória intestinal grave ou história de dependência de estupefacientes.

As doses deverão ser reduzidas no caso de doentes muito jovens, doentes geriátricos, doentes debilitados ou insuficientes renais e hepáticos, na medida em que estes podem ser mais sensíveis aos efeitos da morfina, especialmente à depressão respiratória. Os recém-nascidos são igualmente mais sensíveis aos opiáceos. Isto reforça a ideia de que a dor deve ser controlada de modo individual.

Os analgésicos opiáceos podem interferir com os estudos de esvaziamento gástrico, dado que o retardam; com a determinação das lipases plasmáticas, dado que aumentam a pressão intrabiliar impedindo o normal esvaziamento biliar; interferem também com a determinação de alguns valores fisiológicos como sejam a pressão do líquido céfalo-raquidiano (LCR), este encontra-se aumentado como consequência da depressão respiratória; interferem com a determinação da Alanina aminotransferase sérica, bilirrubina sérica, desidrogenase láctica sérica (LDH), fosfatase alcalina sérica entre outros.

Recomenda-se a monitorização da função respiratória aquando da administração de opiáceos. A administração repetida pode produzir dependência e tolerância. Existe tolerância cruzada e dependência cruzada entre opiáceos que actuam nos mesmos receptores da dor. A interrupção brusca do tratamento em doentes com dependência física pode precipitar uma síndrome de abstinência. Também podem apresentar-se sintomas de abstinência depois da administração de um antagonista opiáceo (naloxona ou naltrexona) ou de um agonista/antagonista (pentazocina) a doentes com dependência aos opiáceos.

A dependência física dos doentes que recebem tratamento prolongado para a dor crónica intensa raramente conduz a uma dependência real.

Para a administração epidural ou intratecal é preferível a injeção na região lombar, devido ao

aumento do risco de depressão respiratória quando a administração é feita na região torácica.

Em doentes em choque, a alteração da perfusão pode evitar a absorção completa após uma injeção intramuscular ou subcutânea. A administração repetida pode originar uma sobredosagem visto que há uma absorção excessiva quando se recupera a circulação.

Efeitos em grávidas e lactentes

Antes de administrar opiáceos durante a gravidez deverá avaliar-se a relação risco-benefício, já que este tipo de fármacos atravessa a barreira placentária podendo provocar depressão respiratória no feto. O seu uso regular durante a gravidez pode produzir dependência física no feto o que conduz a sintomas de supressão (convulsões, irritabilidade, choro excessivo, tremores, reflexos hiperactivos, febre, vómitos, diarreia) no recém-nascido.

Apesar de não estarem descritos efeitos teratogénicos no Ser humano, não se realizaram estudos controlados. A morfina em doses muito elevadas produziu efeitos teratogénicos em ratos (categoria C para a gravidez segundo a F.D.A).

Quando a morfina é administrada durante o parto, ela entra facilmente na circulação fetal, podendo produzir depressão respiratória no recém-nascido, especialmente se este for prematuro. A administração intratecal de cerca de 1 mg de morfina tem pouco efeito sobre a primeira fase do parto, enquanto que pode prolongar a segunda fase.

Apesar da morfina se excretar no leite materno, as concentrações que surgem no leite, quando são administradas as doses terapêuticas normalmente utilizadas, são baixas. Não estão descritos problemas no Ser humano para a maioria dos analgésicos opiáceos e desconhecem-se os possíveis efeitos sobre o lactente. É sempre necessário avaliar a relação risco-benefício dado o risco de dependência para o feto.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mesmo em situações de adequada utilização da morfina os tempos de reacção são muito variáveis visto que este fármaco pode produzir sonolência. Assim, a capacidade de participação activa na condução de veículos ou na operação de máquinas pode ser consideravelmente afectada. Esta situação torna-se ainda mais válida no caso da ingestão oral concomitante de álcool. Em face do anteriormente exposto, não se recomenda este tipo de actividades, ou outras quaisquer actividades de risco, durante a terapêutica com morfina.

Lista dos excipientes cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização do medicamento

Cloreto de sódio e água para preparações injectáveis.

Posologia usual

A dose deverá ser ajustada de acordo com as necessidades individuais, segundo critério do clínico. Os doentes idosos e debilitados, assim como os insuficientes hepáticos e renais, poderão necessitar de redução das doses.

Via subcutânea ou intramuscular:

Por via subcutânea ou intramuscular, a dose usual de cloridrato de morfina, oscila entre 5 e 20 mg de 4 em 4 horas.

- *Adultos:* Dor, 5-20 mg/4 horas, geralmente 10 mg, de acordo com as necessidades; analgesia durante o parto, 10 mg. A dose óptima recomendada para adultos é de 10 mg de morfina.
- *Dose pediátrica:* 0,1-0,2 mg/kg/4 horas, de acordo com as necessidades, até 15 mg. Em crianças com idades compreendidas entre 1 e 5 anos, a dose recomendada é de 2,5 a 5

mg. Em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, a dose recomendada oscila entre 5 e 10mg.

Intravenosa:

Doses superiores a 15 mg são normalmente administradas lentamente por via intravenosa; por vezes são utilizadas como dose de carga em perfusões contínuas.

As doses de manutenção normalmente utilizadas em perfusão contínua intravenosa oscilam geralmente entre 0,8 mg e 80 mg por hora, embora alguns pacientes necessitem de doses bastante mais elevadas. Doses semelhantes têm sido usadas em perfusões contínuas subcutâneas.

- *Adultos:* Dor associada ao enfarte: 2-15 mg, podendo administrar-se doses crescentes (1-3 mg) em cada 5 a 30 minutos de acordo com a necessidade do doente e desde que não haja contra-indicação(ver também 4.3). Em administração contínua, o ritmo inicial recomendado em adultos é de 0,8-10 mg/h, sendo posteriormente ajustado em função da resposta até um máximo de 80 mg/h. Nos casos de dor muito intensa, podem ser utilizadas velocidades de perfusão até 440 mg/h.
- *Dose pediátrica:* 0,03-0,15 mg/kg/h (dor crónica); 0,1-0,4 mg/kg/h (dor pós-operatória)

Epidural (lombar):

- *Adultos:* 5 mg. No caso de ser necessário, adicionar 1 ou 2 mg adicionais ao fim de uma hora, até uma dose total de 10 mg/24 h.

Intratecal (lombar):

- *Adultos:* 0,2-1 mg/24 h.

Aquando de uma administração parentérica, a perfusão pode ser intermitente ou contínua, de acordo com as necessidades individuais do paciente em termos de analgesia.

Dado que a administração intravenosa rápida da maioria dos analgésicos opiáceos já tem determinado diversos efeitos adversos, deve-se reduzir a dosagem e administrar lentamente uma solução previamente diluída, durante alguns minutos.

Deverão estar sempre disponíveis equipamentos de ventilação artificial e um antagonista dos opiáceos. Quando se administram analgésicos opiáceos por via parentérica, o paciente encontra-se, normalmente, entubado, devendo permanecer em posição recostada alguns minutos após a administração de morfina, de forma a minimizar os efeitos adversos que poderão surgir (hipotensão, sensação de enjoo, náuseas e vômitos).

Via de administração

Vias subcutânea, intramuscular, intravenosa, epidural e intratecal.

Instruções para a utilização

Quando se administra a morfina por via parentérica, o doente deve estar deitado ou permanecer encostado, de modo a minimizar os efeitos secundários, tais como a hipotensão, enjoo, atordoamento, náuseas e vômitos.

Antes da administração epidural deve-se verificar se a agulha ou o catéter foram colocados correctamente no espaço epidural. Pode realizar-se uma aspiração, de forma a comprovar a presença de líquido céfalo-raquidiano ou sangue, o que seria indicador da colocação subdural ou intravascular, respectivamente.

Recomenda-se que a administração de morfina por via intravenosa seja feita lentamente através de uma solução diluída e durante vários minutos.

No caso de ser necessário realizar uma diluição, esta deverá ser feita com uma solução

APROVADO EM 25-02-2005 INFARMED

isotónica de cloreto de sódio.

As ampolas de morfina não devem ser esterilizadas em autoclave.

As soluções para injeção destinam-se a uma única utilização. A administração deve ser feita imediatamente após abertura da ampola.

Após utilização rejeitar o volume residual da ampola.

Antes de administrar ler as informações contidas no folheto informativo.

Não usar após expirar a data de validade impressa no recipiente.

Indicação do momento mais favorável à administração do medicamento

Não aplicável.

Duração do tratamento médio, quando deva ser limitado

A duração do tratamento depende do estado do doente, da severidade da dor, da resposta do doente e da medicação simultânea a que o doente esteja submetido. Esta decisão compete ao clínico, após ter avaliado cada caso individualmente.

Instruções sobre a atitude a tomar quando não for administrada uma ou mais doses

Não aplicável.

Indicação de como suspender o tratamento se a sua suspensão causar efeitos de privação

Consultar o médico antes de abandonar a terapêutica após administração prolongada de doses elevadas de morfina. Pode ser necessária uma redução gradual da dose, de modo a evitar efeitos de privação.

A severidade do síndrome de abstinência depende do doente, da posologia e da duração do tratamento.

Medidas a adoptar em caso de sobredosagem e/ou intoxicação, nomeadamente sintomas e medidas de urgência

A intoxicação por morfina, seja devida a uma sobredosagem acidental ou devida a uma tentativa de suicídio, determina o aparecimento de alterações nervosas (depressão do sistema nervoso central), respiratórias (depressão) e cardiovasculares (bradipneia). Existe uma ampla variação interindividual no que respeita à dose tóxica e mortal, sendo especialmente susceptíveis as crianças, e sobretudo os recém-nascidos, por apresentarem mecanismos de destoxificação (conjugação) incompletos; também os gerentes apresentam maior susceptibilidade a este tipo de intoxicação. Em termos gerais, pode-se afirmar que 60 mg de morfina constituem uma dose tóxica para um adulto não dependente, 100 mg provocam uma grave intoxicação, 200 mg constituem uma dose normalmente mortal e 600 mg são seguramente mortais.

As alterações nervosas consistem num sono profundo, torpor ou coma (dependendo da dose administrada), com miose intensa (pupilas em "ponta de alfinete"), podendo logo de seguida surgir midríase devido à anóxia. Existe flacidez muscular e descida da temperatura corporal (a pele fica fria e húmida). Em alguns casos a depressão nervosa pode ser precedida por excitação, delírio e vómitos.

As manifestações respiratórias são as mais importantes; a respiração faz-se muito lentamente - 2 a 4 vezes por minuto - e superficialmente; se o coma for prolongado pode surgir uma pneumonia ou broncopneumonia, tal como acontece com os barbitúricos. Também pode observar-se a respiração periódica de Cheyne-Stokes, sendo também frequente a cianose.

As alterações cardiovasculares, secundárias à depressão respiratória e anóxia, consistem no aparecimento de hipotensão, até chegar ao estado de choque; existe oligúria ou anúria, devido à acção antidiurética e hipotensora da morfina. Em casos raros surgiu depressão cardíaca

mortal; geralmente a contracção cardíaca mantém-se durante uns minutos após a paragem respiratória.

A morte produz-se quase sempre por paragem respiratória, ao fim de 3 a 12 horas após a administração do fármaco. A morte pode também surgir em consequência do estado de choque ou das complicações infecciosas pulmonares posteriores.

O tratamento de uma intoxicação pela morfina inclui:

- Administração de antagonistas. Este é o tratamento de eleição e consiste na administração intramuscular, ou preferencialmente intravenosa, de 0,4-0,8 mg de naloxona ou de 5 mg de nalorfina ou de 1 mg de levalorfano, de 5 em 5 minutos até obtenção de resultado satisfatório, sobretudo o restabelecimento da respiração normal. A injeção de naloxona pode ser repetida em intervalos de dois a três minutos. Dado que a duração do efeito da naloxona é significativamente inferior ao da morfina por via epidural ou intratecal, pode ser necessária uma administração repetida do antagonista. Deve-se ter em consideração que a naloxona também pode antagonizar as acções analgésicas da morfina e que pode precipitar sintomas de abstinência em doentes com dependência física.
- Administração de um emético, desde que o indivíduo esteja consciente, ou então lavagem ao estômago se a intoxicação foi provocada pela ingestão oral.

Deve proceder-se à monitorização do doente.

Em caso de sobredosagem ou ingestão acidental, contactar o Centro de Informações Antiveneno (Tel. 21 795 01 43).

Aconselhamento ao utente para comunicar ao seu médico ou farmacêutico os efeitos indesejáveis detectados

Os efeitos indesejáveis detectados deverão ser comunicados ao seu médico ou farmacêutico.

Aconselhamento ao utente para verificar o prazo de validade inscrito na embalagem ou no recipiente

Verificar o prazo de validade inscrito na embalagem.

Não utilizar após expirar o prazo de validade.

Precauções especiais de conservação e indicação de sinais visíveis de deterioração do mesmo, se existirem

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz. Não congelar.

Rejeitar a solução caso não se apresente límpida ou se o recipiente não estiver intacto.

Precauções especiais para a destruição dos produtos não utilizados ou dos resíduos derivados dos medicamentos

Não aplicável.

Data da elaboração ou da última revisão do folheto

Fevereiro de 2005