

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dropizol 10 mg/ml tipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 1 ml *Papaver somniferum L., succus siccus* -tinktuuraa (raakaopium) vastaten 10 mg morfiinia.

1 tippa sisältää 50 mg oopiumtinktuuraa vastaten 0,5 mg (10 mg/ml) vedetöntä morfiinia.

1 ml = 20 tippaa.

Uuttoliuotin: 33 % (V/V) etanoli.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 33 % (V/V) etanoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tipat, liuos

Ulkonäkö: tumma, punaruskea neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ripulin oireenmukainen hoito aikuisilla, silloin kun muut ripulihoidot eivät ole tehonneet riittävästi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisten tavanomainen annostus on 5–10 tippaa 2–3 kertaa vuorokaudessa.

Kerta-annos ei saa olla yli 1 ml, eikä kokonaisvuorokausiannos saa olla yli 6 ml.

Annostus on määritettävä yksilöllisesti siten, että käytetään pienintä mahdollista tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan, ottaen huomioon potilaan yleisvointi, ikä, ruumiinpaino ja esitiedot (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Dropizol-valmistetta ei saa käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille turvallisuussyistä, ks. kohta 5.1.

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan on oltava erikoislääkäri, esim. onkologi tai gastroenterologi.

Tämän lääkkeen määräämisessä on noudatettava erityistä varovaisuutta lääkkeen morfiinisisällön vuoksi. Hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa.

Läkkäät

Läkkäiden henkilöiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja annostusta on pienennettävä jo hoitoa aloitettaessa.

Maksan vajaatoiminta

Morfiini voi nopeuttaa kooman ilmenemistä potilaalla, jolla on maksan vajaatoiminta: vältä käyttöä tai pienennä annosta. Katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta vähentää ja hidastaa tämän lääkkeen eliminaatiota: vältä käyttöä tai pienennä annosta. Katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Antotapa

Suun kautta.

Dropizol-annoksen voi ottaa joko laimentamattomana tai sekoitettuna lasilliseen vettä. Lääke on otettava heti veteen sekoittamisen jälkeen. Laimentamattoman Dropizol-annoksen voi ottaa lusikalla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Opiattiriippuvuus
- Glaukooma
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Delirium tremens
- Vaikea päävamma
- Paralyyttisen ileuksen riski.
- Keuhkohtaumatauti.
- Akuutti astma.
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa.
- Keuhkosydänsairaus (Cor pulmonale).
- Imetys, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dropizol-valmistetta saa käyttää vasta sen jälkeen, kun oireiden syy on selvitetty ja kun ensi linjan hoidolla ei ole saatu riittäviä tuloksia.

Varovaisuutta on noudatettava Dropizol-tippojen käytössä seuraavissa sairauksissa / seuraaville potilaille:

- läkkäät
- hengitysvajaus (esim. akuutti hengityslama tai keuhkohtaumatauti)
- krooninen munuais- ja/tai maksasairaus
- alkoholismi
- sappikoliikki, sappikivitauti, sappitiehyiden sairaus
- päävammat tai kohonnut aivopaine
- tajunnantason aleneminen
- kardiopulmonaalinen sokki
- monoamiinioksidaasin estäjät (myös moklobemidi) – käytön lopettamisesta on pitänyt kulua kaksi viikkoa
- lisämunuaiskuoren vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- hypovolemiaan liittyvä matala verenpaine
- haimatulehdus

- eturauhasen liikakasvu ja muut virtsaummele altistavat sairaudet
- Muiden ripuli- tai antiperistalttisten lääkkeiden, antikolinergisten lääkkeiden ja verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö, ks. kohta 4.5.
- Kouristustilat
- Ruoansulatuskanavan verenvuoto

Jos potilaalla ilmenee virtsaamisvaikeuksia, hänen on otettava yhteyttä lääkäriin.

Annosta on ehkä muutettava, jos potilas on iäkäs, hänellä on kilpirauhasen vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Vältä valmisteen käyttöä iäkkäämmillä aikuisilla, joilla on anamneesissa kaatumisia tai luunmurtumia, sillä seurauksena saattaa esiintyä ataksiaa, psykomotoristen toimintojen heikentymistä, synkopeeta, tai kaatumisten määrän lisääntymistä.

Varovaisuutta on noudatettava peristaltiikkaa estävien ripulilääkkeiden käytössä potilaalle, jolla on jokin infektio tai suoliston tulehdussairaus, koska hoito suurentaa toksiinien imeytymisriskiä ja megakoolonin tai suolen puhkeaman kehittymisriskiä. Paralyyttisen ileuksen riskin vuoksi Dropizol-valmistetta ei suositella käytettäväksi ennen leikkausta eikä 24 tuntiin sen jälkeen. Jos Dropizol-valmisteen käytön aikana epäillään paralyyttistä ileusta, hoito on lopetettava heti.

Toistuva anto voi aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia, ja oopiumin käyttö voi johtaa riippuvuuteen vaikuttavalle aineelle. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on altis huume- tai alkoholiriippuvuudelle.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski

Dropizol-valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien takia tällaisia rauhoittavia lääkkeitä saa määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Dropizol-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tältä osin on erittäin suositeltavaa varmistaa, että myös potilaat ja heidän hoitajansa ovat tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

Jos potilasta hoidetaan jo jollakin huumaavalla aineella, sedatiivilla, trisyklisellä masennuslääkkeellä tai MAO:n estäjällä, annosta on pienennettävä ja noudatettava äärimmäistä varovaisuutta (ks. myös kohta 4.2).

Suun kautta annettava P2Y12-verihiutale-estäjähoito

P2Y12:n estäjän ja morfiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu P2Y12-estäjän tehon heikkenemistä hoidon ensimmäisen päivän kuluessa (ks. kohta 4.5).

Uneen liittyvät hengityshäiriöt.

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää CSA:n riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Harkitse opioidien kokonaisannoksen pienentämistä potilailla, joilla on CSA.

Vaikeat ihon haittavaikutukset (SCAR)

Akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava, on raportoitu morfiinihoidon yhteydessä. Suurin osa näistä reaktioista ilmaantuu 10 ensimmäisen hoitopäivän aikana. Potilaille tulee kertoa AGEP:n merkeistä ja oireista ja neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä on tällaisia oireita.

Jos merkkejä ja oireita, jotka viittaavat näihin ihoreaktioihin, ilmaantuu, Dropizol on lopetettava ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa.

Maksan ja sappien häiriöt

Morfiini voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöitä ja kouristuksia, mikä nostaa sapensisäistä painetta ja lisää sappitieoireiden ja haimatulehduksen riskiä.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Toleranssia ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta voi kehittyä opioidien, kuten dropizolin, toistuvan antamisen yhteydessä.

Opioidit toistuva käyttö voi johtaa opioidikäyttöhäiriöön (OUD). Suurempi annos ja pidempi opioidihoidon kesto voivat lisätä OUD:n kehittymisen riskiä. Opioidit, väärinkäyttö tai tahallinen väärinkäyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. OUD:n kehittymisen riski on lisääntynyt potilailla, joilla on henkilökohtaisesti tai suvussa (vanhemmat tai sisarukset) päihdehäiriötä (mukaan lukien alkoholinikäyttöhäiriö), nykyisillä tupakankäyttäjillä tai potilailla, joilla on ollut muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus ja persoonallisuushäiriöt). Ennen kuin aloitat Dropizol-hoidon ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopetussuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja hoidon aikana potilaalle on myös kerrottava OUD:n riskeistä ja merkeistä. Jos näitä oireita ilmenee, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaita on seurattava lääkehakuisen käyttäytymisen merkkien varalta (esim. liian aikaiset uusimispyynnöt). Tähän sisältyy samanaikaisten opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden tarkastelu (kuten bentsodiatsepiinit). Potilaille, joilla on OUD:n merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuusasiantuntijan kuulemista.

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää vain varoen suuren riskin ryhmille, kuten potilaille, joilla on epilepsia tai maksasairaus.

Opioidit saattavat estää hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin toimintaa monella eri tasolla. Tämä on merkittävä pitkäaikaisen käytön jälkeen ja saattaa aiheuttaa lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita (ks. myös kohta 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia), eli enintään 260 mg annosta kohti, mikä vastaa 6,6 ml olutta tai 2,8 ml viiniä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sedaation, hengityslaman, kooman tai kuoleman riski lisääntyy, koska seuraavilla lääkkeillä on additiivinen keskushermoston toimintaa lamaava vaikutus: etanoli, unilääkkeet (esim. zolpidem), yleisanestetit (esim. barbituraatit), MAO:n estäjät (esim. safinamidi), trisykliset masennuslääkkeet ja sedatiiviset psykenlääkkeet (esim. fenotiatsiinit), gababentiini tai pregabaliini, antiemeetit (esim. bromopridi, meklitsiini, metoklopramidi), antihistamiinit (esim. karbinoksamiini, doksyylamiini) ja muut opioidit (esim. alfentaniili, butorfanoli, fentanyyli, hydrokodoni, hydromorfon, levorfanoli, meperidiini, metadoni, oksykodoni, oksymorfon, remifentaniili, sufentaniili, tapentadoli, tramadoli). Annosta ja hoidon kestoa on rajoitettava yhteiskäytössä (ks. kohta 4.4). Dropizol-valmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden morfiiniagonistien/-antagonistien (buprenorfiini, nalbufiini, nalmefiini, naltreksoni, pentatsosiini) kanssa, koska niiden kilpaileva reseptoriin sitoutuminen saattaa pahentaa vieroitusoireita ja heikentää hoitotehoa.

Etanolisäältönsä vuoksi Dropizol-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti disulfiraamin eikä metronidatsolin kanssa. Kumpikin niistä voi aiheuttaa disulfiraamin kaltaisia reaktioita (kasvojen punetumista, hengityksen nopeutumista, takykardiaa).

Midatsolaami lisää morfiinin ja buprenorfiinin kipua lievittävää vaikutusta ja morfiinin hengitystä lamaavaa vaikutusta. Midatsolaamilla on odotettavasti samankaltaisia yhteisvaikutuksia muiden opioidien kanssa.

Rifampisiini indusoi CYP3A4:ää maksassa ja lisää siten morfiinin, kodeiinin ja metadonin metaboliaa. Tämän seurauksena näiden opioidien vaikutus joko heikkenee tai kumoutuu.

Sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla potilailla, joita on hoidettu morfiinilla, on havaittu viivästynyttä ja vähentynettä altistumista suun kautta annostelluille P2Y12:n verihitule-estäjille. Tämä yhteisvaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen ruoansulatuskanavan motiliteettiin ja koskea myös muita opioideja. Kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta tiedot viittaavat siihen, että P2Y12-estäjän tehon heikentyminen on mahdollista potilailla, joille annetaan samanaikaisesti morfiinia ja P2Y12:n estäjää (ks. kohta 4.4). Sepelvaltimotautikohtauksen saaneille potilaille, joiden morfiinihoito ja nopea P2Y12:n esto ovat välttämättömiä, voidaan harkita parenteraalisen P2Y12-estäjän käyttöä.

Morfiinin käyttö samanaikaisesti verenpainelääkkeiden kanssa saattaa lisätä verenpainetta alentavien aineiden tai muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden hypotensiivista vaikutusta.

Morfiini estää tsidovudiinin glukuronidaatiota *in vitro*.

Fluoksetiinin käyttö saattaa lyhentää morfiinin vaikutuksen kestoa.

Simetidiini ja ranitidiini eivät vaikuta suun kautta otettujen oopiumtippojen biologiseen hyötyosuuteen.

Muut lääkkeiden yhteisvaikutukset

Amfetamiini ja sen analogit voivat heikentää opioidien sedatiivista vaikutusta. Loksapiini ja perisiatsiini voivat lisätä opioidien sedatiivista vaikutusta. Flibanseriinin ja opioidien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa keskushermostolaman vaaraa. Opioidit voivat lisätä desmopressiinin ja sertraliinin pitoisuuksia plasmassa.

Etanoli, ks. kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja oopiumin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Dropizol-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, jollei siitä saatava hyöty ole selvästi suurempi kuin siitä sekä äidille että lapselle aiheutuvat

riskit. Kun morfiinia käytetään raskauden aikana aina synnytykseen saakka, vastasyntyneellä voi ilmetä vieroitusoireyhtymä.

Imetys

Oopiumi erittyy ihmisen rintamaitoon. Jos potilas on ultranopea CYP2D6-metaboloija, rintamaidossa voi olla tavallista suurempia määriä morfiinia (kodeiinin metabolian kasvun takia) ja hyvin harvinaisissa tapauksissa vauvalla voi tämän seurauksena ilmetä opioidimyrkytyksen oireita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Dropizolin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi tietoa ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvan riskin arvioimiseksi.

Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymissolujen kromosomivaurioita (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien miesten ja naisten on noudatettava tarvittavia varotoimia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutustensa vuoksi Dropizol-valmisteella saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Dropizol-tippojen haittavaikutukset perustuvat julkaistusta kirjallisuudesta ja muiden morfiinivalmisteiden markkinoille tulon jälkeisistä raporteista saatuihin tietoihin.

Umpieritys Hyvin harvinainen (<1/10 000)	ADH:n epäasianmukaisen erityksen syndrooma, amenorrea
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Lisämunaisten vajaatoiminta
Psykkiset häiriöt Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Riippuvuus, huono-oloisuus, rauhattomuus, libidon tai potenssin heikkeneminen, hallusinaatiot
Hermosto Hyvin yleinen (≥1/10) Yleinen (≥1/100, <1/10) Hyvin harvinainen (<1/10 000) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Uneliaisuus Heitehuimaus, päänsärky Lihaskrampit, kouristukset, allodynia, hyperalgesia Euforia
Silmät Yleinen (≥1/100, <1/10) Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Mioosi Näön sumentuminen, diploopia, silmävärve
Sydän Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Takykardia, bradykardia, sydämentykytys, kasvojen punehtuminen
Verisuonisto Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen (≥1/100, <1/10) Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100) Hyvin harvinainen (<1/10 000) Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella)	Bronkospasmit, yskän vaimeneminen Hengityslama Hengenahdistus Sentraalinen uniapnea -oireyhtymä

Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella)	Ummetus, suun kuivuminen Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, dyspepsia, makuhäiriö Haimaentsyymiarvojen suureneminen, haimatulehdus Suolen tukkeuma, vatsakivut Haimatulehdus
Maksa ja sappi Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella)	Maksaentsyymiarvojen suureneminen Sappikoliikki Oddin sulkijalihaksen kouristus
Iho ja ihonalainen kudus Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) Ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella)	Nokkosihottuma, hikoilu Kutina Rokkoihottuma, ääreisturvotus Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Luusto, lihakset ja sidekudos Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Tahattomat lihassupistukset
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Virtsauampi Virtsaputken spasmi Munuaiskoliikki
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Voimattomuus Vieroitusoireet Huonovointisuus, vilunväristykset Hypertermia, huimaus

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Huumeriippuvuus

Opioidit valmisteiden toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, jopa terapeuttisilla annoksilla. Huumeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annoksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Morfiinitoksisuus. Kuolettavat annokset riippuvat ensisijaisesti morfiinin määrästä.

Yliannostusoireet:

Mioosi, hengityslama, uneliaisuus, heikentynyt luustolihasen jänitys, verenpaineen lasku. Vaikeissa tapauksissa verenkierron romahtaminen, horros, kooma, bradykardia, ei-sydänperäinen keuhkoedeema, hypotonia ja mahdollinen kuolema; vahvojen opioidien suurten annosten väärinkäyttö voi johtaa kuolemaan.

Myrkytystapausten hoito

Ensisijaisesti on huolehdittava vapaista hengitysteistä ja ventilaatiohoidon tai kontrolloidun hengityksen aloittamisesta.

Yliannostustapauksissa opiaattiantagonistin laskimonsisäinen anto voi olla paikallaan.

Vatsahuuhtelua voidaan myös harkita.

Jos yliannostukseen liittyy verenkiertosokki, on tarvittaessa ryhdyttävä elimistön toimintoja tukeviin toimiin (esim. tekohengitys, lisähappi, vasopressorien anto ja infuusiohoito).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suolen liikkuvuutta estävät lääkeaineet, ATC-koodi: A07DA02

Oopiumialkaloidit (opioidit ja isokinoliini johdokset) aiheuttavat ummetusta, euforiaa, analgesiaa ja sedaatiota annoksesta ja johdoksesta riippuen.

Nämä vaikutukset välittyvät opioidireseptorien kautta. Näitä reseptoreja on laajasti esillä keskushermostossa. Reseptoreita on myös vähemmässä määrin siemenjohtimissa, polvinivelissä, ruoansulatuskanavassa, sydämessä ja immuunijärjestelmässä.

Ruoansulatuskanavan toiminta muuttuu johtuen opioidipeptidien ja opioidireseptorien yhteisvaikutuksesta suolen motiliteettia ja eritystä säätelevään hermostoon. Opioidireseptorit ovat paikantuneet ihmisen ruoansulatuskanavaan, mutta niiden suhteellinen jakautuminen vaihtelee riippuen ruoansulatuskanavan kerroksesta ja alueesta.

μ -opioidireseptoriagonistit estävät mahan tyhjenemistä, lisäävät mahanportin lihasjänteitä, indusoivat mahanportin ja pohjukais- ja tyhjäsuolen paineen jaksoittaista aktiivisuutta, häiritsevät liikkuvaa myoelektristä kompleksia, viivästyttävät ohut- ja paksusuolen kautta tapahtuvaa kulkuaikaa ja kohottavat anaalisfinkterin lepopainetta. Tämän lisäksi opioidit vähentävät elektrolyyttien ja veden erittymistä suolesta ja helpottavat siten nesteen nettoabsorptiota. Tämän lisäksi μ , κ and δ -opioidireseptorit osallistuvat opioidien aiheuttaman lihasaktiivisuuden estoon suolessa. Kaikista näistä vaikutuksista on seurauksena ummetus.

Oopiumin lääkinnällinen käyttö ripulin hoidossa on vakiintunutta. Kontrolloituja kliiniseen käyttöön liittyviä tutkimuksia ei ole saatavissa.

Pediatriassa potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia eikä valmisteen käyttöä tässä potilasryhmässä pidetä sopivana turvallisuusongelmien vuoksi, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Morfiinin (oopiumi- uutteen pääalkaloidi) huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 2–4 tuntia oraalisen annon jälkeen.

Jakautuminen

Morfiini sitoutuu plasman proteiineihin 30-prosenttisesti absorption jälkeen.

Biotransformaatio

Oopiumin alkaloidit metaboloituvat laajasti glukuronidikonjugaateiksi (morfiini-3-glukuronidi (M3G) ja morfiini-6-glukuronidi (M6G)), jotka läpikäyvät enterohepaattisen kierron. 6-glukuronidi on morfiinin metaboliitti, joka on noin 50 kertaa aktiivisempi kuin perusaine. Morfiini myös demetyloituu, josta on seurauksena toinen aktiivinen metaboliitti, normorfiini.

Kodeiini metaboloituu kodeiini-6-glukuronidiksi (ainoa aktiivinen metaboliitti) ja norkodeiiniksi. Koska oopiumi-uutteessa on 10 kertaa pienempiä pitoisuuksia kodeiinia kuin morfiinia, kodeiinin

maksassa tapahtuvan transformaation vaikutus morfiinin biologiseen kokonaishyötyosuuteen on vähäinen.

Eliminaatio

Morfiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. M3G:n eliminaation puoliintumisaika on raportoitu olevan 2,4–6,7 tuntia. Noin 90 % kokonaismorfiinista erittyy 24 tunnissa ja virtsasta löytyy erittäin vähäisiä määriä vähintään 48 tunnin ajan.

Glukuronidikonjugaattien johdannaiset eliminoituvat periaatteessa virtsateitse, sekä glomerulusfiltraation että munuaistubuluksissa tapahtuvan erittymisen kautta. Eliminaatio ulosteisiin on vähäistä (<10 %).

Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että morfiini indusoi kromosomivaurioita somaattisissa soluissa ja sukusoluissa eläimillä ja somaattisissa soluissa ihmisellä. Mahdollisia genotoksisia vaikutuksia on siksi odotettavissa ihmisellä. Morfiinin mahdollista karsinogeenisuutta koskevia pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole tehty.

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa mutta joita todettiin eläimillä altistuksilla, jotka olivat suurempia kuin tavanomaiset altistukset ihmisellä, olivat: sikiön kasvun viivästyminen ja hermosto- ja luustodefektien määrän lisääntyminen.

Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta koko tiineyden ajan (keskushermoston epämuodostumia, sikiön kasvun viivästyistä, luustodefektejä, kivesten surkastumista, muutoksia välittäjäainejärjestelmissä ja käyttäytymisessä, riippuvuutta).

Lisäksi morfiini vaikutti koiraspuolisten jälkeläisten hedelmällisyyteen. Eläintutkimuksissa on lisäksi todettu, että morfiini voi aiheuttaa vaurioita sukupuolielimiin tai sukusoluihin ja että sen aiheuttamat hormonaaliset häiriöt voivat vaikuttaa haitallisesti koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyteen. Tämän merkitystä kliinisen käytön kannalta ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli 96 % (V/V)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika pullon avaamisen jälkeen: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä tai ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Ruskea lasipullo, jossa on valkoinen LDPE-tiputin ja valkoinen polypropeeninen (PP) turvasuljin.

Pakkauskoot: 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml ja 10 x 10 ml.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmanovia A/S
Ørestads Boulevard 108,5
DK-2300 København S
Tanska
Puh. +45 3333 7633
info.nordics@pharmanovia.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34485

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dropizol 10 mg/ml orala droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 1 ml tinktur av *Papaver somniferum* L., *succus siccus* (råopium) motsvarande 10 mg morfin.

1 droppe innehåller 50 mg opiumtinktur motsvarande 0,5 mg (10 mg/ml) vattenfritt morfin.

1 ml = 20 droppar.

Extraktionsmedel: etanol 33 % (v/v).

Hjälpämne med känd effekt:

Etanol 33 % (v/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Orala droppar, lösning

Utseende: mörk, rödaktigt brun vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av svår diarré hos vuxna när annan diarrébehandling inte haft önskad effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vanlig startdos hos vuxna: 5–10 droppar 2–3 gånger dagligen.

En dos ska inte överskrida 1 ml och den totala dagliga dosen bör inte överstiga 6 ml.

Doseringen ska vara individuell med den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid med hänsyn tagen till patientens allmänna tillstånd, patientens ålder, vikt och sjukdomshistoria (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Av säkerhetsskäl ska Dropizol inte användas till barn och ungdomar under 18 år, se avsnitt 5.1.

Behandlingen ska initieras och övervakas av en specialist, t.ex. en onkolog eller gastroenterolog.

Särskild försiktighet ska iaktas vid förskrivning av läkemedlet eftersom det innehåller morfin. Behandlingstidens längd ska vara så kort som möjligt.

Äldre

Vid behandling av äldre patienter ska försiktighet iakttas och dosen till en början minskas.

Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion kan morfin påskynda utvecklingen av koma - undvik eller minska dosen. Se avsnitt 4.3 och 4.4

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen är minskad och fördröjd vid nedsatt njurfunktion - undvik eller minska dosen. Se avsnitt 4.3 och 4.4

Administreringssätt

Oral användning.

Läkemedlet kan användas utspätt eller utblandat i ett glas vatten. Efter att läkemedlet blandats med vatten ska det intas omedelbart. Om läkemedlet används utspätt kan korrekt dos tas med en sked.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Opiatberoende
- Glaukom
- Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion
- Delirium tremens
- Svår huvudskada
- Risk för paralytisk ileus
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Akut astma
- Svår andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Hjärtsvikt som följd av lungsjukdom (cor pulmonale)
- Amning, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighet

Dropizol ska endast användas efter att sjukdomen som orsakar symtomen har utretts och när första linjens behandling inte haft önskad effekt.

Dropizol ska användas med försiktighet vid följande tillstånd / hos följande patienter:

- äldre
- kronisk njur- och/eller leversjukdom
- alkoholism
- gallkolik, gallstenssjukdom, sjukdomar i gallgångarna
- huvudskador eller förhöjt intrakraniellt tryck
- nedsatt medvetandegrad
- kardiorespiratorisk chock
- samtidig användning av monoaminoxidashämmare (inklusive moklobemid) eller inom 2 veckor efter utsättning av dessa
- nedsatt binjurebarkfunktion
- hypotyreos
- lågt blodtryck som beror på minskad blodvolym
- bukspottkörtelinflammation
- prostatahyperplasi och andra tillstånd som är predisponerande för urinretention
- samtidig administrering av andra läkemedel mot diarré eller peristaltikhämmande läkemedel, antikolinergika, antihypertensiva läkemedel, se avsnitt 4.5
- krampsjukdomar
- gastrointestinal blödning.

Vid urineringssvårigheter ska sjukvårdspersonal kontaktas.

Dosjustering kan behövas hos äldre, patienter med sköldkörtelinsufficiens och patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Undvik användning hos äldre patienter med fall eller frakturer i anamnesen eftersom ataxi, försämrad psykomotorisk funktion, synkope och ytterligare fall kan förekomma. Om användning är nödvändig, överväg att reducera användning av andra CNS-aktiva medel som ger ökad risk för fall och frakturer och tillämpa andra strategier för att minska fallrisken.

Läkemedel mot diarré som hämmar tarmperistaltiken ska användas med försiktighet till patienter med infektion eller inflammatoriska tarmsjukdomar på grund av den ökade risken för att toxiska ämnen absorberas och för att toxisk megakolon och tarmperforation utvecklas. Dropizol rekommenderas inte före operation eller inom 24 timmar efter operation på grund av risken för paralytisk ileus. Om paralytisk ileus misstänks under användning av Dropizol ska behandlingen omedelbart sättas ut.

Upprepad administrering kan orsaka beroende och tolerans och användning av opium kan leda till missbruk av substansen. Särskild försiktighet ska iakttas hos individer som tidigare missbrukat narkotika och alkohol.

Risk med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel
Samtidig användning av Dropizol och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel kan orsaka sederig, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig behandling med dessa sedativa läkemedel vara förbehållet patienter för vilka alternativ behandling inte är möjlig. Om ett beslut fattas att förskriva Dropizol samtidigt som sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga behandlingstid.

Patienter ska följas noga gällande tecken och symtom på andningsdepression och sederig. I detta hänseende är det starkt rekommenderat att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Administrera i lägre dos och med yttersta försiktighet till patienter som också behandlas med andra narkotika, sedativa läkemedel, tricykliska antidepressiva läkemedel och MAO-hämmare (se även avsnitt 4.2).

Oral trombocythämning med P2Y₁₂-hämmare

Effekten av P2Y₁₂-hämning har konstaterats minska inom det första dygnet av samtidig behandling med P2Y₁₂-hämmare och morfin (se avsnitt 4.5)

Sömnrelaterade andningsstörningar.

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt.

Hos patienter som uppvisar CSA, överväg att minska den totala opioiddosen.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med morfinbehandling. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom de första 10 dagarna av behandlingen. Patienter bör informeras om tecken och symtom på AGEP och rådas att söka läkarvård om de upplever sådana symtom.

Om tecken och symtom som tyder på dessa hudreaktioner uppträder, ska Dropizol sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Lever och gallvägar

Morfin kan orsaka dysfunktion och spasmer i sfinktern på Oddi, vilket höjer intrabiliärt tryck och ökar risken för gallvägssymtom och pankreatit.

Opioidanvändningsstörning (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom Dropizol.

Upprepad användning av Opioider kan leda till opioidanvändningsstörning (OUD). En högre dos och längre varaktighet av opioidbehandling kan öka risken för att utveckla OUD. Missbruk eller avsiktlig missbruk av Opioider kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla OUD är ökad hos patienter med en personlig eller familjehistoria (föräldrar eller syskon) av missbruksstörningar (inklusive alkoholmissbruk), hos nuvarande tobaksanvändare eller hos patienter med en personlig historia av andra psykiska störningar (t.ex. allvarlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Dropizol påbörjas Under behandlingen ska man komma överens med patienten om behandlingsmål och en plan för utsättande (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om risker och tecken på opioidberoende. Om dessa tecken uppträder ska patienterna uppmanas att kontakta sin läkare.

Patienter kommer att behöva övervakas för tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex. för tidiga förfrågningar om förnyelse av recept). Detta inbegriper en genomgång av samtidiga opiater och psykoaktiva droger (t.ex.

bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på opioidberoende bör konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Ska endast användas med försiktighet till patienter i högriskgrupper såsom patienter med epilepsi och leversjukdom.

Opioider kan hämma hypotalamus-hypofys-binjure (HPA) eller gonadalaxeln på flera nivåer och är mest uttalad efter långtidsanvändning. Detta kan leda till symtom på binjurebarksvikt (se även avsnitt 4.8).

Detta läkemedel innehåller 33 vol % etanol (alkohol), dvs. upp till 260 mg per dos, motsvarande 6,6 ml öl eller 2,8 ml vin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för sedering, andningsdepression, koma eller död ökar på grund av den additiva CNS-depressiva effekten av etanol, hypnotika (t.ex. zolpidem), narkosmedel (t.ex. barbiturater), MAO-hämmare (t.ex. safinamid), tricykliska antidepressiva läkemedel och psykofarmaka med sedativ verkan (t.ex. fentiaziner), gabapentin eller pregabalin, antiemetika (t.ex. bromoprid, meklizin, metoklopramid), antihistaminer (t.ex. karbinoxamin, doxylamin) och andra opioider (t.ex. alfentanil, butorfanol, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, levorfanol, petidin (meperidin), metadon, oxikodon, oxymorfon, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol). Dosen och tiden för samtidig behandling ska vara begränsad (se avsnitt 4.4). Dropizol ska inte användas med andra morfinagonister/antagonister (buprenorfin, nalbufin, nalmefen, naltrexon, pentazocin) på grund av deras kompetitiva receptorbindande effekt som kan förvärra utsättningsymtom och minska den terapeutiska effekten.

Eftersom Dropizol innehåller etanol ska det inte användas samtidigt med disulfiram eller metronidazol. Båda dessa läkemedel kan orsaka disulfiram-liknande reaktioner (rodnad, snabb andning, takykardi).

Rifampicin inducerar CYP3A4 i levern och ökar därmed metabolismen av morfin, kodein och metadon. Effekten av dessa opioider minskar eller motverkas därmed.

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y₁₂-hämmare har observerats hos patienter med akut koronarsyndrom som behandlats med morfin. Denna interaktion kan vara relaterad till minskad gastrointestinal motilitet och kan vara tillämplig för andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar potentiellt minskad effekt av P2Y₁₂-hämmare hos patienter som behandlas med morfin och en P2Y₁₂-hämmare samtidigt (se avsnitt 4.4). Hos patienter med akut koronarsyndrom, där morfin inte kan undanhållas och snabb P2Y₁₂-hämmning bedöms vara avgörande, kan användning av en parenteral P2Y₁₂-hämmare övervägas.

Samtidig administrering av morfin och antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av antihypertensiva läkemedel eller andra läkemedel med en blodtryckssänkande effekt.

Morfin hämmar glukuronideringen av zidovudin in vitro.

Effektens varaktighet av morfin kan minska efter intag av fluoxetin.

Cimetidin och ranitidin påverkar inte biotillgängligheten för opium, orala droppar.

Andra läkemedelsinteraktioner

Amfetamin och amfetaminanaloger kan minska den sederande effekten av opioider. Loxapin och periciazin kan öka den sederande effekten av opioider. Samtidig användning av flibanserin och opioider kan öka risken för CNS-depression. Opioider kan öka plasmakoncentrationer av desmopressin och sertralin.

Etanol, se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av opium i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Dropizol rekommenderas inte under graviditeten såvida inte fördelarna tydligt uppväger riskerna för både modern och barnet.

När morfin används under graviditet fram till förlossning kan neonatalt utsättningsyndrom förekomma.

Amning

Opium utsöndras i bröstmjolk. Om patienten är en ultrasnabb metaboliserare av CYP2D6 kan högre nivåer av morfin (på grund av ökad metabolism av kodein) förekomma i bröstmjolk och i mycket sällsynta fall leda till symptom på opioidtoxicitet hos spädbarnet, vilket kan ha dödlig utgång. Dropizol är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Data är otillräckliga för att bedöma risken för effekt på fertilitet hos människa. Djurstudier har visat kromosomförändringar i könsceller (se avsnitt 5.3). Fertila män och kvinnor ska vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dropizol kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna rapporterade för Dropizol droppar är härledda från litteraturen och erfarenhet av andra morfinprodukter efter marknadsföring.

Endokrina systemet	
Mycket sällsynta (<1/10 000)	Syndrom med inadekvat ADH-sekretion (SIADH), amenorré
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Binjurebarksvikt
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Beroende, dysforiskt humör, rastlöshet, minskad libido eller potens, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Sömnighet
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Yrsel, huvudvärk
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Muskelkramper, krampanfall, allodyni och hyperalgesi
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Upprymdhet
Ögon	
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mios
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Dimsyn, diplopi, nystagmus
Hjärtat	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Takykardi, bradykardi, palpitationer, ansiktsrodnad
Blodkärl	
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Bronkospasm, minskad hosta
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Andningsdepression
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) Okänd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)	Dyspné Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Förstoppning, muntorrhet
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Illamående, kräkningar, aptitlöshet, dyspepsi, dysgeusi
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Förhöjda pankreaszymer och pankreatit
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) Okänd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)	Ileus, buksmärta Pankreatit
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Förhöjda leverenzzymer
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) Okänd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)	Gallkolik Spasm av Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Nässelutslag, svettning
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Klåda
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) Okänd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)	Hudutslag, perifert ödem Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Ofrivilliga muskelsammandragningar
Njurar och urinvägar	
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Urinretention
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Kramp i urinröret
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Njurkolik
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Kraftlöshet
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Utsättningssymtom

Mycket sällsynta (<1/10 000)	Sjukdomskänsla, frossa
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Hypertermi, vertigo

Beskrivning av utvalda biverkningar

Narkotikaberoende

Upprepad användning av Opioider kan leda till drogberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för drogberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och varaktighet av opioidbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning

Webblats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Morfintoxicitet. Dödliga doser är huvudsakligen beroende av morfininnehållet.

Symtom på överdosering

Mios, andningsdepression, somnolens, minskad muskeltonus och blodtrycksfall. I svåra fall kan cirkulationssvikt, stupor, koma, bradykardi och icke-kardiogent lungödem, hypotoni och död förekomma; missbruk av höga doser starka opioider såsom oxikodon kan vara fatala.

Behandling av överdos

I första hand ska fria luftvägar upprättas och assisterad eller kontrollerad ventilation sättas in.

I händelse av överdosering kan intravenös administrering av en opiatantagonist vara indicerad.

Vidare kan ventrikelsköljning också övervägas.

Understödjande behandling (konstgjord andning, syrgasbehandling, administrering av kärksammandragande medel och infusionsbehandling) ska, om nödvändigt, användas vid behandling av åtföljande cirkulationssvikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: A07DA02. Propulsionsdämpande medel.

Opiumalkaloider (opioider och isokinolinderivat) framkallar förstoppning och upprymdhet samt är smärtstillande och sederande vilket är dosberoende.

Dessa effekter medieras av opioidreceptorer. Receptorerna finns i stor utsträckning i centrala nervsystemet. Receptorer finns även i mindre utsträckning i vas deferens, knäleder, magtarmkanalen hjärtat och immunsystemet.

Opioidpeptider modifierar magtarmkanalens funktion genom interaktion med opioidreceptorer i det enteriska kretsloppet, som kontrollerar motilitet och utsöndring. Opioidreceptorer har lokaliserats i magtarmkanalen hos

människa, men deras relativa distribution varierar med gastrointestinalt lager och gastrointestinalt område.

μ -opioidreceptoragonister hämmar magsäckstömning, ökar muskeltonus i pylorus, inducerar pylorisk och fasisk tryckaktivitet i duodenum-jejunum, stör migrerande myoelektriskt komplex, fördröjer transittiden genom tunn- och tjocktarm och ökar vilotrycket i ändtarmsöppningen. Opioider dämpar dessutom tarmarnas utsöndring av elektrolyter och vatten och främjar därmed nettoabsorption av vätska. Utöver detta bidrar μ -, κ - och δ -opioidreceptorerna till opioidhämmning av muskelaktivitet i tarmarna. Resultatet av alla dessa effekter är förstoppning.

Användning av opium är väl etablerad för behandling av diarré i klinisk praxis. Kontrollerade kliniska studier är inte tillgängliga.

Inga kliniska studier i den pediatrika populationen har utförts och produkten anses inte lämplig till denna population på grund av säkerhetsmässiga orsaker, se avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De högsta serumkoncentrationerna av morfin, den huvudsakliga alkaloiden iopiumextrakt, uppnås inom 2 till 4 timmar efter oral administrering.

Distribution

Efter absorption är morfin bundet till plasmaproteiner i storleksordningen 30 %.

Biotransformering

Opiumalkaloider metaboliseras i stor utsträckning till glukuronidkonjugat (3-glukuronid [M3G]) och 6-glukuronid [M6G]) som genomgår en enterohepatisk cykel. 6-glukuronid är en metabolit av morfin som är cirka 50 gånger mer aktiv än modersubstansen. Morfin genomgår också demetylering vilket leder till ytterligare en aktiv metabolit, normorfin.

Kodein metaboliseras till kodein-6-glukuronid, morfin (den enda aktiva metaboliten) och norkodein. Eftersom kodein finns i opiumextrakt i nivåer tio gånger lägre än de för morfin har dess hepatiska transformering ringa effekt på morfins totala biotillgänglighet.

Eliminering

Halveringstiden för morfin är cirka 2 timmar. En halveringstid på 2,4 till 6,7 timmar har rapporterats för M3G. Cirka 90 % av totalt morfin utsöndras inom 24 timmar med spårämnen i urinen i 48 timmar eller mer.

Eliminering av glukuronokonjugatderivat sker i huvudsak via urinen, både genom glomerulär filtration och tubulär utsöndring. Eliminering via avföring är låg (<10 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ett flertal studier har visat att morfin inducerar kromosomskada hos djur i somatiska och könsceller och i humana somatiska celler. En genotoxisk potential i människa är därmed förväntad. Långtidsstudier på djur avseende den karcinogena potentialen av morfin har inte genomförts.

Biverkningar som inte sågs i kliniska studier, men som sågs hos djur som utsattes för större mängder än de som människor vanligtvis utsätts för var följande: hämrad fostertillväxt och ökad frekvens av defekter i nervsystemet och skelettet.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet under hela graviditeten (CNS-missbildningar, hämrad fostertillväxt, skelettmissbildningar, testikelatrofi, förändringar i signalsubstanssystem och beteendeförändringar, beroende).

Morfin har dessutom haft en effekt på fertilitet hos manlig avkomma. Djurstudier har även visat att morfin kan

skada könsorgan eller könsceller och att det genom endokrina rubbningar kan påverka manlig och kvinnlig fertilitet negativt.

Den kliniska relevansen är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol 96 % (v/v)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

Öppnad flaska är hållbar i 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej kylas eller frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska med en vit pipett av LDPE och vit barnskyddande förslutning av polypropen (PP).

Förpackningsstorlekar: 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml och 10 x 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmanovia A/S

Ørestads Boulevard 108, 5

DK-2300 København S

Danmark

Tfn: +45 3333 7633

e-post: info.nordics@pharmanovia.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34485

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.11.2024