

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dropizol 10 mg/ml dråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsningsvæske inneholder 1 ml tinktur fra *Papaver somniferum* L., succus siccus (opium, rå) tilsvarende 10 mg morfin.

1 dråpe inneholder 50 mg opiumtinktur tilsvarende 0,5 mg (10 mg/ml) vannfri morfin

1 ml = 20 dråper

Ekstraksjonsvæske: 33 % etanol (vol %)

Hjelpestoff med kjent effekt: 33 % etanol (vol %)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dråper, oppløsning

Utseende: mørk, rødbrun væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av alvorlig diaré hos voksne, når bruk av annen antidiarøikabehandling ikke har gitt tilstrekkelig effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vanlig startdose for voksne: 5-10 dråper 2-3 ganger daglig.

Enkelt doser skal ikke overskride 1 ml, og total døgndose skal ikke overskride 6 ml.

Doseringen skal tilpasses individuelt til bruk av lavest mulig effektiv dose i kortest mulig tid basert på pasientens allmenntilstand, alder, vekt og anamnese (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Dropizol bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet, se pkt. 5.1.

Behandling skal innledes og overvåkes av en spesialist, f.eks. onkolog eller gastroenterolog.

Det skal utvises spesiell forsiktighet ved forskrivning av dette legemidlet på grunn av dets morfininnhold. Behandlingsperioden skal være så kort som mulig.

Eldre

Det skal utvises forsiktighet, og doseringen skal reduseres innledningsvis ved behandling av eldre personer.

Nedsatt leverfunksjon

Morfin kan utløse koma ved nedsatt leverfunksjon. Unngå bruk eller reduser dosen. Se pkt. 4.3 and 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjon er redusert og forsinket ved nedsatt nyrefunksjon: Unngå bruk eller reduser dosen. Se pkt. 4.3 and 4.4.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Legemidlet kan brukes ufortynnet eller blandet i et glass vann. Etter blanding med vann skal det brukes umiddelbart. Dersom Dropizol brukes ufortynnet kan riktig dose administreres med en skje.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- opiatavhengighet
- glaukom
- alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- delirium tremens
- alvorlig hodeskade
- risiko for paralytisk ileus
- kronisk obstruktiv lungesykdom
- akutt astma
- alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni
- hjertesvikt sekundært til lungesykdom (cor pulmonale)
- amming se pkt. 4.6

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dropizol skal kun brukes etter utredning av etiologien som forårsaker symptomene og når førstelinjehandling ikke har gitt adekvate resultater.

Dropizol dråper skal brukes med forsiktighet ved følgende tilstander / til følgende pasienter

- eldre
- kronisk nyresykdom og/eller leversykdom
- alkoholisme
- galleveiskolikk, gallestein, galleveissykdom
- hodeskade eller økt intrakranielt trykk
- nedsatt bevissthet
- kardiorespiratorisk sjokk
- monoaminoksidasehemmere (inkludert moklobemid), eller de første to ukene etter seponering av dette
- adrenokortikal insuffisiens
- hypotyreose
- lavt blodtrykk med hypovolemi
- pankreatitt
- prostatahyperplasi og andre tilstander som disponerer for urinretensjon
- Samtidig administrasjon av andre antidiarroika eller antiperistaltiske legemidler, antikolinergika, antihypertensiva, se pkt. 4.5.
- Krampelidelser
- Gastrointestinal blødning

Helsepersonell skal kontaktes ved vannlatingsvansker.

Dosejustering kan være nødvendig hos eldre, pasienter med tyreoidinsuffisiens og pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se også pkt. 4.2 og 4.3).

Unngå bruk hos eldre med tidligere fall eller frakturer grunnet ataksi, nedsatt psykomotorisk funksjon og synkope, ellers kan flere fall oppstå. Hvis bruk er nødvendig, vurder reduksjon av andre CNS-aktive stoffer som øker risikoen for fall og frakturer, og ta i bruk andre strategier for å redusere risikoen for fall.

Peristaltikkhemmende antidiarroika skal brukes med forsiktighet hos pasienter med infeksjon eller inflammatorisk tarmsykdom, på grunn av økt risiko for absorpsjon av toksiner samt utvikling av toksisk megakolon og intestinal perforasjon. På grunn av risikoen for paralytisk ileus er Dropizol ikke anbefalt før et kirurgisk inngrep eller de første 24 timene etter operasjon. Ved mistanke om paralytisk ileus ved bruk av Dropizol skal behandlingen seponeres umiddelbart.

Gjentatt administrering kan medføre avhengighet og toleranse, og bruk av opium kan medføre avhengighet av substansen. Det skal utvises spesiell forsiktighet hos individer disponert for narkotika- og alkoholavhengighet.

Fare ved samtidig bruk av sedativa, slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler
Samtidig bruk av Dropizol og sedativa, slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene bør samtidig foreskrivning av disse sedativene forbeholdes pasienter hvor andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Hvis det tas en beslutning om å foreskrive Dropizol samtidig med sedativa, bør den laveste effektive dosen brukes, og varigheten av behandlingen bør være så kort som mulig.

Pasienten bør føles tett opp for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelsen anbefales det på det sterkeste å informere pasienter og deres pleiere om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Administreres i reduserte doser og med den største forsiktighet til pasienter som behandles med andre narkotiske midler, sedativa og trisykliske antidepressiva og MAO-hemmere (se også pkt. 4.2).

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y₁₂-hemmer

Det har vært observert redusert effekt av behandling med P2Y₁₂-hemmer i løpet av den første dagen med samtidig behandling med P2Y₁₂-hemmer og morfin (se pkt. 4.5).

Skal brukes med forsiktighet hos pasienter i høyrisikogrupper, som pasienter med epilepsi eller leversykdom.

Opioider kan hemme hypothalamus–hypofyse–binyre-aksen (HPA) eller -gonade-aksen på flere nivåer, og er mest uttalt etter langvarig bruk.

Dette kan føre til symptomer på binyreinsuffisiens (se også pkt. 4.8).

Dette legemidlet inneholder 33 vol % etanol (alkohol), dvs. inntil 260 mg per dose, tilsvarende 6,6 ml øl eller 2,8 ml vin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma eller død øker på grunn av den additive CNS-depresjonseffekten av etanol, hypnotika (f.eks. zolpidem), generelle anestetika (f.eks. barbiturater), MAO-hemmere (f.eks. safinamid), trisykliske antidepressiva og psykotrope legemidler med sedativ virkning (f.eks. fenotiaziner), gabapentin, antiemetika (f.eks. bromoprid, meklizin, metoklopramid), antihistaminer (f.eks. karbinoksamin, doksylamin) og andre opioider (f.eks. alfentanil, butorfanol, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, levorfanol, meperidin, metadon, oksykodon, oksymorfon, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol). Dosen og varigheten av samtidig bruk skal begrenses (se pkt. 4.4). Dropizol skal ikke brukes sammen med andre morfinagonister/antagonister (buprenorfin, nalbufin, nalmefen, naltrekson, pentazocin) på grunn av deres kompetitive reseptorbinding som kan forverre abstinenssymptomer og redusere terapeutisk effekt.

På grunn av etanolinnholdet skal Dropizol ikke brukes samtidig med disulfiram eller metronidazol. Begge disse legemidlene kan gi disulfiramliknende reaksjoner (rødming, hurtig åndedrett, takykardi).

Rifampicin induserer CYP 3A4 i lever og øker dermed metabolismen av morfin, kodein og metadon. Effekten av disse opioidene blir dermed redusert eller motvirket.

En forsinket og redusert eksponering for blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer har vært observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert effekt av P2Y12-hemmer hos pasienter som samtidig får morfin og en P2Y12-hemmer (se pkt. 4.4). Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, der morfin ikke kan unngås og rask P2Y12-hemming anses avgjørende, kan bruk av en parenteral P2Y12-hemmer vurderes.

Samtidig administrasjon av morfin og antihypertensiva kan øke de hypotensive effektene av antihypertensiva eller andre legemidler med hypotensive effekter. Morfin hemmer glukuronidering av zidovudin in vitro.

Morfins virketid kan reduseres etter inntak av fluoksetin.

Cimetidin og ranitidin påvirker ikke biotilgjengeligheten av opium, orale dråper.

Andre legemiddelinteraksjoner

Amfetamin og analoger kan redusere den sedative effekten av opioider. Loksapin og periciazin kan øke den sedative effekten av opioider. Samtidig bruk av flibanserin og opioider kan øke risikoen for CNS-depresjon. Opioider kan øke plasmakonsentrasjonen av desmopressin og sertralin.

Etanol, se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data om bruk av opium hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dropizol er ikke anbefalt under graviditet med mindre fordelene klart veier tyngre enn risikoene for både mor og barn. Når morfin brukes under graviditet frem til fødsel, kan abstinenssymptomer oppstå hos nyfødte.

Amming

Opium skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dersom pasienten er en ultrarask metaboliserer a CYP2D6, kan det finnes høyere nivåer av morfin i morsmelken (på grunn av økt metabolisme av kodein). Dette kan i svært sjeldne tilfeller føre til symptomer på opioidtoksisitet hos spedbarnet, noe som kan være dødelig. Dropizol er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger utilstrekkelig data til å vurdere risikoen for human fertilitet. Studier på dyr har vist skade på kromosomer i kimceller (se pkt. 5.3). Menn og kvinner i reproduksjonsalder bør ta nødvendige forholdsregler.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av bivirkningene kan Dropizol ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Endokrine sykdommer Svært sjeldne (<1/10 000)	Syndrom med upassende utskillelse
---	-----------------------------------

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	av antidiuretisk hormon (SIADH), Amenoré Binyreinsuffisiens
Psykiatriske lidelser Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Avhengighet, dysforisk humør, rastløshet, redusert libido eller potens, hallusinasjoner.
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Døsighet Svimmelhet, hodepine Muskelkramper, anfall, allodyn og hyperalgesi Eufori
Øyesykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Miose Tåkesyn, diplopi, nystagmus
Hjertesykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Takykardi, bradykardi, hjertebank, ansiktsrødme
Karsykdommer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Bronkospasmer, redusert hoste Respirasjonshemming Dyspné
Gastrointestinal sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Forstoppelse, munntørrehet Kvalme, oppkast, tap av appetitt, dyspepsi, smaksforstyrrelser Økte pankreasenzymer og pankreatitt Ileus, magesmerter
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Økte leverenzymer Gallekolikk
Hud- og underhudssykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Urtikaria, svette Pruritus Eksantem, perifert ødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Ufrivillige muskelkontraksjoner
Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Urinretensjon Urinrørsspasme Nyrekolikk
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	Asteni Abstinenssymptomer Ubehag, skjelving Hypertermi, vertigo

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Morfintoksitet. Dødelig dose er hovedsakelig avhengig av morfininnhold.

Symptomer på overdose

Miose, respirasjonsdepresjon, søvnighet, redusert tonus i skjelettmuskel og blodtrykksfall. I alvorlige tilfeller sirkulasjonskollaps, stupor, koma, bradykardi og ikke-kardiogent lungeødem, hypotensjon og død kan oppstå. Misbruk av høye doser sterke opioider, slik som oksykodon, kan være fatalt.

Behandling av overdose

Hovedfokus bør være å etablere en luftvei for pasienten, og assistert eller kontrollert ventilasjon.

I tilfelle overdose, kan intravenøs administrering av en opiatantagonist være indisert.

Videre kan mageskylling vurderes.

Støttebehandling (kunstig respirasjon, oksygentilførsel, administrasjon av vasopressorer og infusjonsbehandling) bør anvendes ved behandling av medfølgende sirkulatorisk sjokk ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Peristaltikkhemmende preparater, ATC-kode: A07D A02

Opiumalkaloider (opioider og isokinolinderivater) induserer obstipasjon, eufori, analgesi og sedasjon avhengig av dose og derivat.

Disse effektene er medierte av opioidreseptorer. Reseptorene er vidt distribuert i sentralnervesystemet. Reseptorene finnes også i mindre grad i vas deferens, kneledd, gastrointestinal-traktus og i hjertet og immunsystemet.

Opioidpeptider endrer den gastrointestinale (GI) funksjonen ved å interagere med opioidreseptorer i det enteriske kretsløp som kontrollerer motilitet og sekresjon. Opioidreseptorer er lokalisert i GI-traktus hos mennesker, men den relative distribusjonen varierer mellom GI-lag og GI-region1.

μ -opioidreseptoragonister hemmer magetømming, øker tonus i pylorusmuskelen, induserer pylorisk og duodenojejunal fasisk trykkaktivitet, forstyrrer migrerende myoelektrisk kompleks, forsinket transittiden gjennom tynntarmen og tykktarmen og øker analsfinktertrykket under hvile. I tillegg til dette demper opioider den intestinale sekresjonen av elektrolytter og vann, og bidrar dermed til nettoabsorpsjon av væske. I tillegg til dette bidrar μ -, κ - og δ -opioidreseptorene til opioidhemming av muskelaktivitet i tarmen. Resultatet av alle disse effektene er obstipasjon.

Bruk av opium er veletablert for behandling av diaré i klinikken. Kontrollerte kliniske studier er ikke tilgjengelige.

Ingen kliniske studier er utført i den pediatriske populasjonen, og produktet vurderes ikke som egnet til bruk i denne populasjonen på grunn av sikkerhetsmessige årsaker, se pkt. 4.2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal serumkonsentrasjon av morfin, det viktigste alkaloidet til opiumekstraktet, oppnås innen 2 til 4 timer etter oral administrering.

Distribusjon

Etter absorpsjon bindes morfin til plasmaproteiner i forholdet 30 %.

Biotransformasjon

Opiumalkaloider metaboliseres i stor utstrekning til glukuronidkonjugater (3-glukuronid (M3G) og 6-glukuronid (M6G)) som gjennomgår en enterohepatisk syklus. 6-glukuronid er en morfinmetabolitt omtrent 50 ganger mer aktiv enn opphavsstoffet. Morfin demetyleres også, som fører til en annen aktiv metabolitt, normorfin.

Kodein metaboliseres til å gi kodein-6-glukuronid, morfin (den eneste aktive metabolitten) og norkodein. Siden kodein finnes i opiumekstrakt i ti ganger lavere nivåer enn morfin, har den hepatiske transformasjonen liten effekt på den totale biotilgjengeligheten av morfin.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden til morfin er ca. 2 timer. En eliminasjonshalveringstid på 2,4 til 6,7 timer er rapportert for M3G. Ca. 90 % av totalt morfin skilles ut innen 24 timer, med spor i urin i 48 timer eller mer 9.

Eliminasjonen av glukuronidkonjugatderivater skjer hovedsakelig via urinen, både via glomerulær filtrering og tubulær sekresjon. Fekal eliminasjon er lav (<10 %).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Flere studier har vist at morfin induserer kromosomskade hos dyr i somatiske celler og kimceller, og humane somatiske celler. Det forventes derfor å ha gentoksisk potensiale for mennesker. Langvarige dyrestudier om karsinogent potensiale av morfin er ikke utført.

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved doser over den vanlige humane eksponering: Fostervektshemming og økt forekomst av defekter i nervesystem og skjelett.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet under hele drektigheten (CNS-misdannelser, fostervektshemming, skjelettdefekter, testisatrofi, endringer i nevrotransmittersystemer og oppførsel, avhengighet).

I tillegg hadde morfin en påvirkning på fertiliteten av hankjønnsavkom. Dyrestudier har videre vist at morfin kan skade kjønnsorganene eller gametene, og kan ved endokrine forstyrrelser påvirke fertiliteten hos hankjønn og hunkjønn negativt.

Klinisk relevans er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol 96 % vol %

Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

4 uker etter åpning av flasken (bruksstabilitet)

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassflaske med hvit LDPE dråpeteller og hvit polypropylen (PP) barnesikret lukkeanordning.

Pakningsstørrelser på 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml og 10 x 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmanovia A/S
Ørestads Boulevard 108, 5
DK-2300 København S
Danmark
Tlf.: +45 3333 7633
e-post: info.nordics@pharmanovia.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11321

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.11.2017

Dato for siste fornyelse: 15.07.2022

10. OPPDATERINGSDATO

22.06.2023