

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dropizol 10 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml perorálního roztoku obsahuje 1 ml tinktury z *Papaver somniferum* L., succus siccus (opium surové) odpovídající 10 mg morfinu.

1 kapka obsahuje 50 mg opiové tinktury odpovídající 0,5 mg (10 mg/ml) bezvodého morfinu.

1 ml = 20 kapek.

Extrakční rozpouštědlo: ethanol 33 % (obj.)

Pomocné látky se známým účinkem: ethanol 33 % (obj.)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok

Vzhled: tmavá, červenohnědá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba těžkého průjmu u dospělých, pokud jiná protiprůjmová léčba není dostatečně účinná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá počáteční dávka u dospělých: 5-10 kapek, 2-3krát denně.

Jednotlivá dávka nemá překročit 1 ml a celková denní dávka nemá překročit 6 ml.

Dávky je třeba upravit individuálně tak, aby byla podávána co nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta, věku pacienta, tělesné hmotnosti a zdravotní anamnéze (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Dropizol se nemá z bezpečnostních důvodů používat u dětí a dospívajících do 18 let, viz bod 5.1.

Léčbu má zahájit a kontrolovat specializovaný lékař, např. onkolog nebo gastroenterolog.

Vzhledem k obsahu morfinu je při předepisování tohoto léčivého přípravku nutná zvláštní opatrnost. Délka léčby má být co možná nejkratší.

Starší pacienti

Při léčbě starších osob je třeba dbát opatrnosti a dávku na počátku léčby snížit.

Porucha funkce jater

Morfin může při poruše jater způsobit kóma – pacientům s poruchou funkce jater přípravek nepodávejte nebo snižte dávku. Viz body 4.3 a 4.4.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je snižená nebo opožděná eliminace – pacientům s poruchou funkce ledvin přípravek nepodávejte nebo snižte dávku. Viz body 4.3 a 4.4.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek je možné používat nezředěný nebo rozmíchaný ve sklenici vody. Po smíchání s vodou se má užít okamžitě. Pokud se přípravek používá nezředěný, je možné správnou dávku podat lžičkou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Závislost na opioidech
- Glaukom
- Těžká porucha funkce jater nebo ledvin
- Delirium tremens
- Závažné trauma hlavy
- Riziko paralytického ileu
- Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
- Akutní astma
- Těžká respirační deprese doprovázená hypoxií nebo hyperkapnií
- Sekundární srdeční selhání při onemocnění plic (cor pulmonale)
- Kojení, viz bod 4.6

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dropizol se má používat pouze po vyšetření etiologie vedoucí ke vzniku symptomů a poté, co léčba první linie neposkytla adekvátní výsledky.

Dropizol kapky se má používat s opatrností u následujících stavů/ následujících pacientů:

- Starší pacienti
- Chronické onemocnění ledvin a/nebo jater
- Alkoholismus
- Biliární kolika, cholelitiáza, onemocnění žlučových cest
- Poranění hlavy nebo zvýšený nitrolební tlak
- Snížené vědomí
- Kardiorepirační šok
- Léčba inhibitory monoaminoxidázy (včetně moklobemidu) nebo během dvou týdnů od jejich vysazení
- Adrenokortikální deficit
- Hypotyreóza

- Nízký krevní tlak s hypovolemií
- Pankreatitida
- Hyperplazie prostaty a další stavy predisponující k retenci moči
- Současné podávání jiných léků proti průjmu nebo antiperistaltik, anticholinergik či antihypertenziv, viz bod 4.5.
- Poruchy provázené křečemi
- Gastrointestinální krvácení

V případě potíží s močením má pacient kontaktovat lékaře.

U starších pacientů, pacientů s insuficiencí štítné žlázy a pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater je třeba upravit dávku (viz také body 4.2 a 4.3).

Nepodávejte starším pacientům s pády nebo frakturami v anamnéze – může dojít k ataxii, zhoršení psychomotorických funkcí, synkopě a dalším pádům. Je-li užítí nezbytné, zvažte omezení terapie jinými přípravky s aktivními účinky na CNS, které zvyšují riziko pádu a fraktur, a přijměte další opatření k prevenci pádů.

Protiprůjmové léčivé přípravky inhibující peristaltiku se mají používat s opatrností u pacientů s infekcí nebo zánětlivým onemocněním střev z důvodu zvýšeného rizika vstřebávání toxinů a vzniku toxického megakolonu a perforace střeva. Vzhledem k riziku paralytického ileu se přípravek Dropizol nedoporučuje užívat před chirurgickým výkonem nebo během 24 hodin po operaci. Pokud existuje podezření na paralytický ileus během použití přípravku Dropizol, musí se léčba okamžitě ukončit.

Opakované podávání může způsobit závislost a toleranci a použití opia může vést k závislosti na léčivé látce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat jedincům s predispozicí k závislosti na opioidech a alkohol.

Riziko současného podávání sedativ typu benzodiazepinů a příbuzných léků

Současné užívání Dropizolu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nich nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Dropizol současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Podávejte ve snížených dávkách a s nejvyšší opatrností pacientům, kteří jsou současně léčeni jinými opioidech, sedativy a tricyklickými antidepresivy a inhibitory MAO (viz také bod 4.2).

Perorální antiagregační léčba inhibitory P2Y₁₂

Během prvního dne souběžné léčby inhibitory P2Y₁₂ a morfinem byla pozorována snížená účinnost léčby inhibitory P2Y₁₂ (viz bod 4.5).

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů z vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s epilepsií a onemocněním jater.

Opioidy mohou na různých úrovních inhibovat osu hypotalamus – hypofýza – nadledviny nebo gonadální osu. Tento efekt je nejvýraznější při dlouhodobém užívání a může vést k insuficienci nadledvin (viz také bod 4,8).

Tento léčivý přípravek obsahuje 33 % objemových ethanolu (alkoholu), tj. až 260 mg v dávce, což odpovídá 6,6 ml piva nebo 2,8 ml vína.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko sedativních účinků, respirační deprese, kómatu nebo úmrtí roste vinou aditivního depresivního účinku na CNS ethanolu, hypnotikua (např. zolpidem), systémových anestetik (např. barbituráty), inhibitorů MAO (např. safinamid), tricyklických antidepresiv a psychotropních přípravků se sedativním účinkem (např. fenothiaziny), gabapentinu, antiemetik (např. bromoprid, meklizin, metoklopramid), antihistaminů (např. karbinoxamin, doxylamin) a jiných opioidů (např. alfentanil, butorfanol, fentanyl, hydrokodon, hydromorfon, levorfanol, meperidin, methadon, oxycodon, oxymorfon, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol). Je třeba omezit dávku a délku léčby (viz bod 4.4). Dropizol se nemá používat s jinými morfinovými agonisty/antagonisty (buprenorfin, nalbufin, nalmefen, naltrexon, pentazocin) z důvodu jejich kompetitivní vazby na receptory, která může zhoršovat abstinenční příznaky a snižovat terapeutický účinek.

Vzhledem k obsahu ethanolu se nemá Dropizol používat souběžně s disulfiramem nebo metronidazolem. Oba tyto léky mohou způsobovat disulfiramu podobné reakce (návaly horka, zrychlené dýchání, tachykardie).

Rifampicin indukuje CYP 3A4 v játrech a tím zvyšuje metabolismus morfinu, kodeinu a methadonu. Účinek těchto opioidů je tím snížený nebo blokován.

U pacientů s akutním koronárním syndromem léčených morfinem byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorální antiagregační léčby inhibitorem P2Y12. Tato interakce může souviset se sníženou gastrointestinální motilitou a může se vztahovat i na jiné opioidy. Klinický význam není znám, ale data naznačují potenciál snížené účinnosti inhibitoru P2Y12 u pacientů, kterým je současně podáván morfin a inhibitor P2Y12 (viz bod 4.4). U pacientů s akutním koronárním syndromem, u nichž nelze morfin vysadit a rychlá inhibice P2Y12 je považována za klíčovou, lze zvážit použití parenterálního inhibitoru P2Y12.

Souběžné podávání morfinu a antihypertenziv může zesílit jejich hypotenzivní účinky nebo jiných léků s hypotenzivním účinkem.

Morfin inhibuje glukuronidaci zidovudinu *in vitro*.

Trvání účinku morfinu může být po užití fluoxetinu sníženo.

Cimetidin a ranitidin nemají vliv na biologickou dostupnost opia podávaného formou perorálních kapek.

Další lékové interakce

Amfetamin a jeho analogy mohou tlumit sedativní účinek opioidů. Loxapin a periciazin mohou zvyšovat sedativní účinek opioidů. Současné užívání flibanserinu s opioidy může zvýšit riziko deprese CNS. Opioidy mohou zvyšovat plazmatické koncentrace desmopresinu a sertralinu.

Ethanol, viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití opia u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Dropizol se nedoporučuje podávat během těhotenství, pokud jeho přínos jasně nepřeváží nad rizikem pro matku a dítě.

Pokud je morfium podáváno během těhotenství až do porodu, u novorozence může dojít k abstinenčním příznakům.

Kojení

Opium je vylučováno do mateřského mléka. Pokud je pacient ultra rychlý metabolizér enzymu CYP2D6, mohou být v mateřském mléce přítomny vyšší hladiny morfinu (vzhledem ke zvýšenému metabolismu kodeinu), což ve velmi vzácných případech může vést k symptomu opioidní toxicity u kojence, které může být smrtelné. Dropizol je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

K posouzení rizika pro lidskou plodnost není dostatek údajů. Studie na zvířatech prokázaly poškození chromozomů v reprodukčních buňkách (viz bod 5.3). Muži i ženy v reprodukčním věku mají přijmout potřebná bezpečnostní opatření.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k nežádoucím účinkům má Dropizol výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené u kapek přípravku Dropizol jsou odvozeny z literatury a ze zkušeností s jinými morfinovými přípravky po uvedení na trh.

Endokrinní poruchy Velmi vzácné (<1/10 000)	Syndrom neadekvátní sekrece ADH (SIADH), amenorea
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Adrenální insuficience
Psychiatrické poruchy Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Závislost, dysforická nálada, neklid, snížené libido nebo potence, halucinace.
Poruchy nervového systému Velmi časté ($\geq 1/10$) Časté ($\geq 1/100$ až <1/10) Velmi vzácné (<1/10 000) Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Ospalost Závrať, bolest hlavy Svalové křeče, epileptické záchvaty, alodynies a hyperalgie Euforie
Poruchy oka Časté ($\geq 1/100$ až <1/10) Velmi vzácné (<1/10 000)	Mióza Rozmazané vidění, diplopie, nystagmus
Srdeční poruchy Méně časté ($\geq 1/1000$ až <1/100)	Tachykardie, bradykardie, palpitace, zrudnutí obličeje
Cévní poruchy Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až <1/1000)	Ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Bronchospasmus, ustupující kašel Respirační deprese Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy Velmi časté ($\geq 1/10$) Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Zácpa, suchá ústa Nauzea, zvracení, ztráta chuti, dyspepsie, dysgeuzie Zvýšení hodnot pankreatických enzymů a pankreatitida Kolika, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)	Zvýšení hodnot jaterních enzymů Biliární kolika
Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Kopřivka, pocení Svědění Vyrážka, periferní edém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Mimovolní svalové kontrakce
Poruchy ledvin a močových cest Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)	Retence moči Spasmus močové trubice Renální kolika
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Astenie Abstinenční příznaky Nevolnost, třes Hypertermie, závrať

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Toxicita morfinu. Letální dávky jsou primárně určeny obsahem morfinu.

Příznaky předávkování

Mióza, respirační deprese, somnolence, snížený muskuloskeletální tonus a pokles krevního tlaku. V těžkých případech může dojít k oběhovému kolapsu, stuporu, kómatu, bradykardii a nekardiogennímu plicnímu edému, hypotenzi a úmrtí; abúzus vysokých dávek silných opioidů typu oxykodonu může být fatální.

Léčba předávkování

Hlavní pozornost je třeba věnovat zajištění průchodných dýchacích cest a asistované nebo řízené ventilace. V případě předávkování může být vhodné intravenózní podání antagonisty opioidu. Kromě toho lze zvážit provedení žaludeční laváže.

Při léčbě doprovodného cirkulačního šoku je v případě potřeby nutno zajistit podpůrnou terapii (umělé dýchání, přívod kyslíku, podání vazopresorů a infuzní terapie).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipropulziva.
ATC kód: A07DA02.

Opiové alkaloidy (opioidy a deriváty isochinolinu) vyvolávají v závislosti na dávce a derivátu zácpu, euforii, analgezii a sedaci.

Tyto účinky jsou zprostředkovány opioidními receptory, které jsou široce distribuovány v centrálním nervovém systému. Receptory jsou v menším rozsahu také přítomny ve vas deferens, kolenních kloubech, gastrointestinálním traktu, srdci a imunitním systému.

Opioidní peptidy modifikují funkci gastrointestinálního traktu interakcí se svými receptory na enterických drahách, které regulují motilitu a sekreci. Opioidní receptory byly zjištěny v gastrointestinálním traktu člověka, jejich relativní distribuce se však liší podle vrstvy tkáně a oblasti traktu.

μ -opioidní receptory inhibují vyprazdňování žaludku, zvyšují tonus pylorického svěrače, indukují fázovou tlakovou aktivitu pyloru a duodenojejunální oblasti, narušují migrující myoelektrický komplex, prodlužují pasáž tenkým a tlustým střevem a zvyšují klidový tlak análního sfinkteru. Kromě toho opioidy zeslabují sekreci elektrolytů a vody střevem a tím usnadňují čistou absorpci tekutin. Opioidní receptory μ , κ a δ navíc zesilují inhibiční účinek opioidů na aktivitu střevních svalů. Výsledkem všech těchto účinků je zácpa.

Podávání opia je zavedenou metodou léčby průjmů na klinice. Výsledky z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici.

Nebylo provedeno žádné klinické studie u pediatrické populace a přípravek proto pro ni není z bezpečnostních důvodů považován za vhodný, viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vrcholové sérové koncentrace morfinu, hlavního alkaloidu extraktu opia, je dosaženo do 2 až 4 hodin po perorálním podání.

Distribuce

Po absorpci se morfin ze 30 % váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Opiové alkaloidy jsou rozsáhle metabolizovány na konjugáty glukuronidů (3-glukuronid (M3G) a 6-glukuronid (M6G)), které procházejí enterohepatálním cyklem. 6-glukuronid je metabolit morfinu, který je asi 50x aktivnější než mateřská látka. Morfin je také demethylován, což vede ke vzniku dalšího aktivního metabolitu, normorfinu.

Kodein je metabolizován za vzniku kodein-6-glukuronidu, morfinu (jediný aktivní metabolit) a norkodeinu. Protože je kodein v opiovém extraktu přítomen v koncentracích desetkrát nižších než morfin, jeho transformace v játrech má jen malý vliv na celkovou biologickou dostupnost morfinu.

Eliminace

Eliminační poločas morfinu je přibližně 2 hodiny. Pro M3G byl hlášen poločas eliminace 2,4 až 6,7 hodiny. Asi 90 % celkového morfinu se vyloučí během 24 hodin, jeho stopy se v moči udrží 48 hodin i více.

Eliminace derivátů glukuronových konjugátů probíhá v podstatě močí, a to jak formou glomerulární filtrace, tak i tubulární sekrece. Eliminace stolicí je nízká (<10 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Několik studií ukázalo, že morfin indukuje poškození chromozomů v somatických a zárodečných buňkách zvířat a v lidských somatických buňkách. Proto se u člověka očekává genotoxický potenciál. Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu morfinu na zvířatech nebyly provedeny.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale které se objevily u zvířat při expozici převyšující obvyklou expozici u člověka, byly následující: retardace růstu plodu a zvýšený výskyt defektů nervového systému a skeletu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu během celé březosti (malformace CNS, zpomalení růstu plodu, defekty skeletu, atrofie varlat, změny v neurotransmiterových systémech a chování, závislost. Navíc měl morfin vliv na fertilitu samčích potomků. Studie na zvířatech dále ukázaly, že morfin může způsobit poškození sexuálních orgánů nebo gamet a rozvrat endokrinního systému, který může mít negativní vliv na fertilitu samců i samic.

Klinická relevance tohoto poznatku není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol 96 obj. %

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

4 týdny po otevření lahvičky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná lahvička s bílým LDPE kapátkem a bílým polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení je 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml a 10 x 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmanovia A/S
Ørestads Boulevard 108, 5
DK-2300 København S
Dánsko

Tel: +45 3333 7633

e-mail: info.nordics@pharmanovia.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

49/466/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 7. 2022