REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dropizol 10 mg/ml picături orale, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție lichidă orală conține 1 ml tinctură din *Papaver somniferum* L., succus siccus (opiu brut) echivalent cu morfină 10 mg.

1 picătură conține 50 mg tinctură de opiu, echivalent cu morfină anhidră 0,5 mg (10 mg/ml).

1 ml = 20 picături

Solvent de extracție: Etanol 33 % (v/v)

Excipienți cu efect cunoscut: Etanol 33 % (v/v)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluție
Aspect: soluție de culoare închisă, roșu-maroniu.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al diareei severe la adulți, în cazul în care administrarea altor tratamente antidiareice nu a avut efect.

4.2 Doze și mod de administrare

<u>Doze</u>
Doză inițială uzuală pentru adulți: 5–10 picături, de 2–3 ori pe zi.
Dozele individuale nu trebuie să depășească 1 ml, iar doza zilnică totală nu trebuie să depășească 6 ml.

Dozele trebuie ajustate pentru fiecare pacient, în vederea administrării celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă durată de timp, ținând cont de starea generală, vârsta, greutatea corporală și antecedentele personale patologice ale pacientului(vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți
Din motive legate de siguranță, Dropizol nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Vezi pct. 5.1.

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic specialist, de exemplu un medic oncolog sau gastroenterolog.

Se impune o prudență deosebită atunci când se administrează acest medicament, deoarece conține morfină. Perioada de tratament trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Vârstnici
Se impune prudență, iar dozele inițiale trebuie reduse atunci când se efectuează tratament la subiecți vârstnici.

Insuficiență hepatică
Morfina poate accelera apariția stării de comă în caz de insuficiență hepatică – a se evita administrarea sau a se reduce doza. Vezi pct. 4.3 și 4.4.

Insuficiență renală
Eliminarea este redusă și întârziată în insuficiența renală – a se evita administrarea sau a se reduce doza.
Vezi pct. 4.3 și 4.4.

Mod de administrare
Administrare orală.
Medicamentul poate fi folosit nediluat sau amestecat într-un pahar cu apă. După amestecarea cu apă, trebuie administrat imediat. Dacă medicamentul este utilizat nediluat, doza corectă poate fi administrată cu o lingură.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Dependență de opiacee
- Glaucom
- Insuficiență hepatică sau renală severă
- Delirium tremens
- Traumatism cranian sever
- Risc de ileus paralitic.
- Boală pulmonară obstructivă cronică
- Astm bronșic acut
- Depresie respiratorie severă cu hipoxie și/sau hipercapnie
- Insuficiență cardiacă secundară unei boli pulmonare (cord pulmonar)
- Alăptare, vezi pct. 4.6

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dropizol trebuie administrat numai în urma efectuării investigațiilor privind etiologia simptomelor și atunci când prima linie de tratament nu a determinat obținerea unor rezultate adecvate.

Picăturile de Dropizol trebuie administrate cu prudență în următoarele afecțiuni/la următorii pacienți:

- Vârstnici
- Boală renală cronică și/sau boală hepatică cronică
- Alcoolism
- Colică biliară, litiază biliară, afecțiuni ale ductului biliar
- Traumatisme craniene sau presiune intracraniană crescută
- Nivel redus de conștiență
- Șoc cardiorespirator
- Inhibitori de monoaminoxidază (inclusiv moclobemidă), sau în decurs de două săptămâni de la întreruperea administrării acestora

- Deficit adrenocorticoid
- Hipotiroidism
- Hipotensiune arterială cu hipovolemie
- Pancreatită
- Hiperplazie prostatică și alte afecțiuni care predispun la retenție urinară
- Administrare concomitentă a altor medicamente antidiareice sau antiperistaltice, anticolinergice, antihipertensive, vezi pct. 4.5.
- Tulburări convulsive
- Hemoragie gastro-intestinală

În cazul dificultăților micționale trebuie contactat un profesionist în domeniul sănătății.

Ajustarea dozei poate fi necesară la vârstnici, la pacienți cu insuficiență tiroidiană și la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată (vezi și pct. 4.2 și 4.3).

Se va evita utilizarea la adulții vârstnici cu antecedente de căderi sau fracturi, întrucât pot să apară ataxie, tulburări ale funcției psihomotorii, sincopă și căderi suplimentare. Dacă utilizarea este necesară, luați în considerare reducerea dozei celorlalte medicamente cu activitate asupra SNC care cresc riscul de cădere și fracturi și implementați alte strategii pentru reducerea riscului de căderi.

Medicamentele antidiareice care inhibă peristaltismul intestinal trebuie administrate cu prudență la pacienții cu infecții sau afecțiuni inflamatorii intestinale, ca urmare a riscului crescut de absorbție a toxinelor și de dezvoltare a megacolonului toxic și perforației intestinale. Din cauza riscului de ileus paralitic, Dropizol nu este recomandat înaintea unei intervenții chirurgicale sau în decurs de 24 ore după o intervenție chirurgicală. Dacă se suspectează un ileus paralitic în timpul administrării Dropizol, tratamentul trebuie oprit imediat.

Administrarea repetată poate duce la dezvoltarea dependenței și toleranței iar administrarea opiului poate duce la adicția față de această substanță. O prudență deosebită se impune la persoanele predispuse la dependența de narcotice și alcool.

<u>Risc în urma utilizării concomitente a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate</u>
Utilizarea concomitentă a Dropizol și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, poate avea ca rezultat sedarea, depresia respiratorie, coma și decesul. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă împreună cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Dropizol concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficace și durata tratamentului trebuie să fie cea mai scurtă posibilă.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă ferm informarea pacienților și îngrijitorilor acestora, pentru a fi conștienți cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Se impune administrarea în doze reduse și cu maximă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent alte medicamente narcotice, sedative, antidepresive triciclice și inhibitori ai MAO (vezi și pct. 4.2).

Terapia antitrombocitară orală cu inhibitori ai P2Y12
În prima zi de administrare a tratamentului concomitent cu un inhibitor al P2Y12 și morfină, s-a observat o reducere a eficacității tratamentului cu inhibitor al P2Y12 (vezi pct. 4.5).

Tulburări de respirație legate de somn.
Opioidele pot provoca tulburări respiratorii legate de somn, inclusiv apneea centrală în somn (ACS) și hipoxemie asociată somnului. Consumul de opioide crește riscul de ACS într-un mod dependent de doză.

La pacienții care prezintă ACS, luați în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)
Pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEGA), care poate pune viața în pericol sau fatală, a fost raportată în asociere cu tratamentul cu morfină. Cele mai multe dintre aceste reacții au apărut în primele 10 zile de tratament. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele PEGA și sfătuiți să solicite îngrijiri medicale dacă prezintă astfel de simptome.
Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții cutanate, Dropizol trebuie retrasă și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Tulburări hepatobiliare
Morfina poate provoca disfuncții și spasm ale sfincterului lui Oddi, crescând astfel presiunea intrabiliară și crescând riscul de simptome ale tractului biliar și pancreatită.

Tulburarea legată de consumul de opioide (abuz și dependență)
Toleranța și dependența fizică și/sau psihologică se pot dezvolta la administrarea repetată de opioide precum Dropizol.
Utilizarea repetată de opioide poate duce la tulburarea consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă de tratament cu opioide, pot crește riscul de a dezvolta TCO. Abuzul sau utilizarea greșită intenționată de opioide poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de a dezvolta TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări legate de consumul de substanțe (inclusiv tulburarea de consum de alcool), la consumatorii actuali de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de ex. depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).
Înainte de a începe tratamentul cu Dropizol și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat și cu privire la riscurile și semnele TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul lor.
Pacienții vor necesita monitorizare pentru semne de comportament de căutare a medicamentelor (de exemplu, cereri prea timpurii pentru reaprovizionare cu medicamente). Aceasta include revizuirea concomitentă a opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum ar fi benzodiazepine). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie luată în considerare consultarea unui specialist în dependență.

A se utiliza numai cu prudență la pacienții din grupurile cu risc crescut, cum sunt cei cu epilepsie și hepatopatii.

Opioidele pot inhiba la mai multe niveluri axa hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană (HHS) sau gonadică, iar acest efect este cel mai pronunțat după utilizarea pe termen lung.
Acest lucru poate avea ca rezultat simptome de insuficiență suprarenală (vezi și pct. 4.8).

Acest medicament conține 33 % vol alcool etilic (etanol), adică până la 260 mg per doză, echivalent cu 6,6 ml de bere sau 2,8 ml de vin.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul de sedare și de deprimare respiratorie, comă sau deces crește din cauza efectului adăugat deprimant al SNC de către etanol, hipnotice (de exemplu zolpidem), anestezice generale (de exemplu barbiturice), inhibitori ai MAO (de exemplu safinamidă), antidepresive triciclice și medicamente psihotrope cu acțiune sedativă (de exemplu fenotiazine), gabapentină sau pregabalin, medicamente antiemetice (de exemplu bromopridă, meclizină, metoclopramidă), antihistaminice (de exemplu carbinoxamină, doxilamină) și alte opioide (de exemplu alfentanil, butorfanol, fentanil, hidrocodonă, hidromorfonă, levorfanol, meperidină, metadonă, oxicodonă, oximorfonă, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol). Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4). Dropizol nu trebuie administrat în asociere cu alți agoniști/antagoniști ai morfinei (buprenorfină, nalbufină, nalmefenă, naltrexonă, pentazocină) din cauza efectului competitiv în ceea ce privește legarea de receptori, care poate agrava simptomele de sevraj și diminua efectul terapeutic.

Din cauza conținutului de etanol, Dropizol nu trebuie administrat concomitent cu disulfiram sau metronidazol. Ambele medicamente pot provoca reacții de tipul disulfiramului (hiperemie facială, respirație rapidă, tahicardie).

Rifampicina are efect inductor enzimatic asupra CYP 3A4 la nivel hepatic, crescând astfel metabolizarea morfinei, codeinei și metadonei. Prin urmare, efectul acestor opioide poate fi scăzut sau blocat.
S-a observat o expunere întârziată și redusă a terapiei antitrombocitare orale cu inhibitori P2Y12 la pacienții cu sindrom coronarian acut care erau tratați cu morfină. Această interacțiune poate fi legată de motilitatea gastrointestinală redusă și este valabilă și în cazul altor opioizi. Nu se cunoaște relevanța clinică, însă datele indică potențialul de scădere a eficacității inhibitorului P2Y12 la pacienții cărora li se administrează concomitent morfină și un inhibitor al P2Y12 (vezi pct. 4.4). La pacienții cu sindrom coronarian acum, la care morfina nu poate fi întreruptă și inhibarea rapidă a P2Y12 este considerată esențială, poate fi avută în vedere administrarea unui inhibitor P2Y12 parenteral.

Administrarea concomitentă de morfină și medicamente antihipertensive poate crește efectele hipotensive ale agenților antihipertensivi sau ale altor medicamente cu efecte hipotensive.

In vitro, morfina inhibă glucuronoconjugarea zidovudinei.

Durata de acțiune a morfinei poate fi redusă după ce se administrează fluoxetină.

Cimetidina și ranitidina nu afectează biodisponibilitatea opiului, picături orale.

Alte interacțiuni medicamentoase
Amfetamina și analogii săi pot reduce efectul sedativ al opioidelor. Loxapina și periciazina pot crește efectul sedativ al opioidelor. Utilizarea concomitentă de flibanserină și opioide poate crește riscul de deprimare a SNC. Opioidele pot crește concentrațiile plasmatice de desmopresină și sertalină.

Etanol, vezi pct. 4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Există informații insuficiente cu privire la utilizarea opiului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3) Nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul depășește clar riscurile atât pentru mamă, cât și pentru copil. Când morfina este utilizată în timpul sarcinii, până la naștere, poate să apară sindrom de sevraj neonatal.

Alăptarea
Opiul se excretă în laptele uman. Dacă pacienta este un metabolizator ultrarapid al CYP2D6, concentrații crescute de morfină (din cauza metabolizării crescute a codeinei) pot fi prezente în laptele matern și, în cazuri foarte rare, pot duce la simptome de toxicitate opioidă la sugar, care poate fi letală. Dropizol este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea
Există informații insuficiente pentru a evalua riscurile asupra fertilității la oameni. Studiile la animale au evidențiat afectare cromozomială la nivelul celulelor reproducătoare (vezi pct. 5.3). Bărbații și femeile la vârsta fertilă trebuie să ia măsurile de precauție necesare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Din cauza reacțiilor sale adverse, Dropizol poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse raportate pentru Dropizol picături sunt derivate din literatura științifică și din experiența ulterioară introducerii pe piață a altor produse pe bază de morfină.

Tulburări endocrine Foarte rare (< 1/10000)	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), amenoree
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Insuficiență suprarenală
Tulburări psihice Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Adicție, dispoziție disforică, neliniște, scăderea libidoului sau potenței, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente (≥ 1/10) Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) Foarte rare (< 1/10000) Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Somnolență Amețeli, durere de cap Crampe musculare, convulsii, alodinie și hiperalgezie Euforie
Tulburări oculare Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) Foarte rare (< 1/10000)	Mioză Vedere încețoșată, diplopie, nistagmus
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Tahicardie, bradicardie, palpitații, hiperemie facială
Tulburări vasculare Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100) Foarte rare (< 1/10000) **Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)**	Bronhospasm, scădere a reflexului de tuse Deprimare respiratorie Dispnee Sindromul de apnee centrală în somn
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente (≥ 1/10) Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000) Foarte rare (< 1/10000) Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)	Constipație, xerostomie Greață, vărsături, scăderea apetitului, dispepsie, disgeuzie Creșterea concentrațiilor enzimelor pancreatice și pancreatită Ileus, durere abdominală Pancreatită
Tulburări hepatobiliare Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100) Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000) Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Colică biliară Spasm al sfincterului lui Oddi
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100) Foarte rare (< 1/10000) Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)	Urticarie, transpirații Prurit Exantem, edem periferic Pustuloza exantematoasă acută generalizată (PEGA)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Contracții musculare involuntare
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100) Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	 Retenție urinară Spasm uretral Colică renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	 Astenie
Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000) Foarte rare (< 1/10000) Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	Simptome de sevraj Stare de rău, frisoane Hipertermie, vertij

Descrierea reacțiilor adverse selectate
Dependenta de droguri
Utilizarea repetată a opioidelor poate duce la dependență de droguri, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicamente poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza și de durata tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Toxicitate de tip morfinic. Dozele letale sunt determinate în principal de conținutul de morfină.

Simptomele supradozajului
Mioză, depresie respiratorie, somnolență, tonus musculo-scheletic redus și scădere a tensiunii arteriale. În cazurile severe pot apărea colaps circulator, stupoare, comă, bradicardie și edem pulmonar non-cardiogen, hipotensiune arterială și deces: abuzul de doze crescute de opioide puternice, cum este oxicodona, poate fi letal.

Terapia supradozajului
Atenția principală trebuie acordată stabilirii unor căi respiratorii permeabile și instituirii ventilației controlate sau asistate.

În cazul supradozajului, poate fi indicată administrarea intravenoasă a unui antagonist opioid.

În plus, poate fi luat în considerare lavajul gastric.

Tratamentul suportiv (respirație artificială, oxigen, administrare de vasopresoare și terapie perfuzabilă) trebuie aplicat, dacă este necesar, în tratamentul șocului circulator asociat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: codul ATC: A07DA02. Antipropulsive.

Alcaloizii pe bază de opiu (derivați opioizi și izochinolinici) determină constipație, euforie, analgezie și sedare, dependente de doză și de derivatul administrat.

Aceste efecte sunt mediate de receptorii opioizi. Receptorii sunt larg distribuiți în sistemul nervos central. Receptorii sunt de asemenea prezenți, într-o măsură mai mică, în canalele deferente, articulațiile genunchilor, tractul gastrointestinal și în inimă și sistemul imunitar.

Peptidele opioide modifică funcția tractului gastrointestinal (GI) prin interacțiunea cu receptorii opioizi de la nivelul circuitelor enterale care controlează motilitatea și secreția. Receptorii opioizi au fost localizați în tractul GI uman, însă distribuția lor relativă variază în funcție de stratul GI și regiunea GI.

Agoniștii receptorului opioid de tip μ inhibă evacuarea gastrică, cresc tonusul muscular piloric, induc activitate de presiune fazică pilorică și duodeno-jejunală, perturbă complexele mioelectrice migratoare, întârzie durata tranzitului prin intestinul subțire și gros și cresc presiunea de repaus a sfincterului anal. În plus față de aceste efecte, opioidele atenuează secreția intestinală de electroliți și apă și, prin urmare, facilitează absorbția netă de lichide. În plus, receptorii opioizi de tip μ, κ și δ contribuie la inhibarea opioidă a activității musculare de la nivel intestinal. Rezultatul tuturor acestor efecte este constipația.

Utilizarea de opiu este bine stabilită pentru tratamentul diareei în cadrul clinicilor. Nu sunt disponibile studii clinice controlate.

Nu au fost desfășurate studii clinice la copii și adolescenți, iar medicamentul nu este considerat adecvat pentru această grupă de pacienți, din motive de siguranță, vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
Concentrațiile serice maxime de morfină, principalul alcaloid din extractul de opiu, sunt atinse în decurs de 2 până la 4 ore după administrarea pe cale orală.

Distribuție
După absorbție, morfina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 30 %.

Metabolizare
Alcaloizii opiului sunt metabolizați în proporție mare în glucuronoconjugați (3-glucuronidă (M3G) și 6-glucuronidă (M6G), care sunt supuși ciclului entero-hepatic. 6-glucuronida este un metabolit al morfinei de aproximativ 50 ori mai activ decât substanța principală. Morfina este de asemenea demetilată, ceea ce are ca rezultat un alt metabolit activ, normorfina.

Codeina este metabolizată în codeină-6-glucurinodă, morfină (singurul metabolit activ) și norcodeină. Deoarece codeina este prezentă în extractul de opiu în concentrații de zece ori mai scăzute decât cele de morfină, transformarea sa hepatică are un efect scăzut asupra biodisponibilității orale a morfinei.

Eliminare
Timpul de înjumătățire prin eliminare al morfinei este de aproximativ 2 ore. Pentru M3G, a fost raportat un timp de înjumătățire prin eliminare de 2,4 până la 6 ore. Aproximativ 90 % din morfina totală se excretă în 24 ore, cu urme în urină timp de 48 ore sau mai mult de 9 ore.

Eliminarea derivaților glucuronoconjugați are loc în principal pe cale urinară, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară. Eliminarea în fecale este scăzută (< 10 %).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mai multe studii au evidențiat că morfina induce deteriorarea cromozomilor de la nivelul celulelor somatice și germinative la animale și de la nivelul celulelor somatice umane. Prin urmare, este preconizat un posibil efect genotoxic pentru oameni. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale privind potențialul carcinogen al morfinei.

Reacțiile adverse, care nu au fost observate în cadrul studiilor clinice, dar care au fost evidențiate la animale la expuneri care depășesc expunerea uzuală la om, au fost următoarele: retardul dezvoltării fetale, frecvență crescută a anomaliilor la nivelul sistemului nervos și scheletului.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în timpul întregii sarcini (malformații ale SNC, retard de creștere fetală, defecte scheletice, atrofie testiculară, modificări la nivelul sistemelor neurotransmițătorilor și de comportament, dependență).

În plus, morfina a avut un efect asupra fertilității puilor masculi. Studiile la animale au demonstrat ulterior că morfina poate afecta organele sexuale sau gameții și prin perturbare endocrină, pot afecta în mod advers fertilitatea masculină și feminină.
Nu este cunoscută semnificația pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Etanol 96 % v/v
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

4 săptămâni după deschiderea flaconului (stabilitate în perioada de administrare)

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se refrigera sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de culoare maronie cu picurător din PEJD și sistem de închidere securizat pentru copii, de culoare albă, din polipropilenă (PP).

Mărimi de ambalaj 1 x 10 ml, 2 x 10 ml 3 x 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml și 10 x 10 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Tel.: +45 3333 7633
e-mail: info.nordics@pharmanovia.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15179/2023/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025