

24. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dropizol, orale dråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30452

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dropizol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml oral opløsning indeholder 1 ml tinktur fra *Papaver somniferum L., succus siccus* (rå opium) svarende til 10 mg vandfrit morphin.

1 dråbe indeholder 50 mg opiumtinktur svarende til 0,5 mg (10 mg/ml) vandfrit morphin.

1 ml = 20 dråber.

Ekstraktionsmiddel: 33 % ethanol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

33 % ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Orale dråber, opløsning

Mørk, rødbrun væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af alvorlig diarré hos voksne, når effekten af andre obstipantia ikke har været tilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Sædvanlig begyndelsesdosis til voksne: 5-10 dråber 2-3 gange daglig.

Enkeltdosis bør ikke overstige 1 ml og den totale døgndosis bør ikke overstige 6 ml.

Doseringen bør individualiseres, så der anvendes den laveste effektive dosis i den korteste mulige periode under hensyntagen til patientens almene tilstand, alder, vægt og medicinske historie (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Dropizol bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed, se pkt. 5.1.

Behandling bør initieres og overvåges af en specialist, f.eks. onkolog eller gastroenterolog.

Særlig forsigtighed bør udvises ved ordination af dette lægemiddel på grund af dets indhold af morphin. Behandlingsperioden bør være så kort som muligt.

*Ældre*

Forsigtighed bør udvises, og startdosis bør reduceres ved behandling af ældre.

*Nedsat leverfunktion*

Morphin kan udløse koma ved nedsat leverfunktion - undgå brug eller reducer dosis. Se pkt. 4.3 og 4.4.

*Nedsat nyrefunktion*

Elimination reduceres og forsinkes ved nedsat nyrefunktion - undgå brug eller reducer dosis. Se pkt. 4.3 og 4.4.

Administration

Oral anvendelse.

Produktet kan anvendes ufortyndet eller blandet i et glas vand. Efter blanding med vand skal det straks anvendes. Hvis produktet anvendes ufortyndet, kan den korrekte dosis indgives med en ske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Afhængighed af opiater.
* Glaukom.
* Alvorlig nedsat lever- eller nyrefunktion.
* Delirium tremens.
* Svært hovedtraume.
* Risiko for paralytisk ileus.
* KOL (Kronisk obstruktiv lungesygdom)
* Akut astma
* Alvorlig åndedrætsdepression med hypoxi og/eller hyperkapni
* Hjertesvigt sekundær til lungesygdom (Cor pulmonale)
* Amning, se pkt. 4.6

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dropizol bør kun anvendes efter undersøgelser af ætiologien, der forårsager symptomerne, og når førstevalgsbehandling ikke har givet tilstrækkelige resultater.

Dropizoldråber bør anvendes med forsigtighed under følgende forhold/til følgende patienter:

* Ældre
* Kronisk nyre- og/eller leversygdom
* Alkoholisme
* Biliær kolik, kolelithiasis, galdevejssygdomme
* Hovedtraume eller forhøjet intrakranielt tryk
* Nedsat bevidsthed
* Kardiorespiratorisk shock
* Monoaminooxidase- (MAO) hæmmere (inkl. moclobemid) eller inden for to uger efter seponering
* Binyrebarkinsufficiens
* Hypothyroidisme
* Lavt blodtryk med hypovolæmi
* Pankreatitis
* Prostatahyperplasi og andre tilstande, der prædisponerer for urinretention
* Samtidig administration af andre antidiarré- eller antiperistaltiske lægemidler, antikolinergika, antihypertensiva, se pkt. 4.5.
* Konvulsive anfald
* Mave-tarm-blødning

Sundhedspersonalet bør kontaktes i tilfælde af problemer med at urinere.

Det kan være nødvendigt at justere dosis hos ældre, patienter med skjoldbruskkirtelsvigt og patienter med mild til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (se også pkt. 4.2 og 4.3).

Undgå anvendelse hos ældre voksne med fald eller brud i anamnesen, da der kan forekomme ataksi, nedsat psykomotorisk funktion, synkope og yderligere fald. Hvis anvendelse er nødvendig, skal det overvejes at reducere brugen af andre CNS-aktive stoffer, der øger risikoen for fald og brud samt implementere andre strategier for at reducere risikoen for fald.

Peristaltikhæmmende obstipantia bør anvendes med forsigtighed hos patienter med infektion eller inflammatoriske tarmsygdomme pga. den øgede risiko for absorption af toksiner samt risiko for udvikling af toksisk megacolon og tarmperforation. Dropizol anbefales ikke før kirurgisk indgreb eller inden for 24 timer efter operation, pga. risiko for paralytisk ileus. Hvis paralytisk ileus mistænkes ved brug af Dropizol, skal behandlingen straks stoppes.

Gentagen brug kan forårsage afhængighed og tolerance, og brugen af opium kan føre til afhængighed af stoffet. Særlig forsigtighed bør udvises hos personer, med narkotika- og alkoholafhængighed i anamnesen.

Risiko ved samtidig brug af beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler.

Samtidig brug af Dropizol og sedativer såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan resultere i sedation, luftvejsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination med disse sedativer forbeholdes patienter, for hvilke der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Dropizol samtidigt med sedativer, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlings­varigheden bør være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at oplyse patienter og deres plejepersonale om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Administrer reducerede doser og med den største forsigtighed til patienter, der samtidig får andre narkotiske lægemidler, sedativer, tricykliske antidepressiva og MAO-hæmmere (se også pkt. 4.2).

Trombocythæmmende behandling med orale P2Y12-hæmmere

Der er blevet observeret en nedsat effekt af behandlingen med P2Y12-hæmmere inden for den første dag af samtidig behandling med P2Y12-hæmmere og morfin (se pkt. 4.5).

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger risikoen for central søvnapnøpå en dosisafhængig måde. Det bør overvejes at reducere den totale opioiddosis hos patienter med central søvnapnø.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med morfin. De fleste af disse bivirkninger opstod inden for de første 10 dage af behandlingen. Patienter bør informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever sådanne symptomer.

Hvis der opstår tegn og symptomer på disse kutane bivirkninger, bør morfin seponeres, og en alternativ behandling overvejes.

Lever og galdeveje

Morfin kan forårsage dysfunktion og spasmer i sphincter Oddi og dermed øge det intrabiliære tryk og risikoen for symptomer i galdevejene og pancreatitis.

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Der kan opstå tolerans og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider som Dropizol.

Gentagen brug af Dropizol kan medføre opioidbrugsforstyrrelser. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidforstyrrelser. Misbrug eller bevidst forkert brug af Dropizol kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidforstyrrelser er øget hos patienter med en personlig eller familiær (forældre eller søskende) sygehistorie omfattende misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig sygehistorie omfattende andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før indledning af behandling med Dropizol og under behandlingen bør behandlingsmålene og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandling bør patienten også orienteres om risiciene for og tegnene på opioidbrugsforstyrrelser. Hvis disse tegn forekommer, bør patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelser). Dette omfatter gennemgang af samtidig behandling med opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos patienter med tegn og symptomer på opioidbrugsforstyrrelser bør det overvejes at konsultere en specialist i fysisk og psykisk afhængighed.

Bør kun anvendes med forsigtighed til patienter i højrisikogrupper, som feks. patienter med epilepsi og leversygdom.

Opioider kan hæmme hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen (HPA) eller gonadalaksen på flere niveauer og er mest udtalt efter langvarig brug.

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

Dette lægemiddel indeholder 33 % v/v ethanol (alkohol), dvs. op til 260 mg pr. dosis, svarende til 6,6 ml øl eller 2,8 ml vin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Risikoen for sedation, respirationssvækkelse, koma eller død øges pga. den additive CNS-depressive virkning forårsaget af ethanol, hypnotika (f.eks. zolpidem), generel anæstetika (f.eks. barbiturater), MAO-hæmmere (f.eks. safinamid), tricykliske antidepressiva og psykofarmaka med sedativ virkning (f.eks. phenothiazin), gabapentin eller pregabalin, antiemetika (f.eks. bromoprid, meclizin, metoclopramid), antihistaminer (f.eks. carbinoxamin, doxylamin) og andre opioider (f.eks. alfentanil, butorphanol, fentanyl, hydrocodon, hydromorphon, levorphanol, meperidin, metadon, oxycodon, oxymorphon, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol). Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). Dropizol bør ikke anvendes sammen med andre morphinagonister/antagonister (buprenorphin, nalbuphin, nalmefen, naltroxen, pentazocin) pga. deres konkurrende receptor binding, der kan forværre abstinenssymptomer og reducere den terapeutiske virkning.

Dropizol bør pga. indholdet af ethanol ikke anvendes ved samtidig behandling med disulfiram eller metronidazol. Begge disse lægemidler kan forårsage disulfiramlignende reaktioner (flushing, hurtig vejrtrækning, takykardi).

Rifampicin inducerer CYP 3A4 i leveren og øger dermed omsætningen af morphin, codein og methadon. Dette resulterer i nedsat eller ingen effekt af disse opioider.

Der er blevet observeret en forsinket og nedsat eksponering for den trombocythæmmende behandling med orale P2Y12-hæmmere hos patienter med akut koronarsyndrom, der blev behandlet med morfin. Denne interaktion kan være relateret til reduceret gastrointestinal motilitet og også være gældende for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data tyder på potentiale for nedsat effekt af P2Y12-hæmmere hos patienter, der samtidig behandles med morfin og en P2Y12-hæmmer (se pkt. 4.4). Det kan overvejes, at anvende en parenteral P2Y12-hæmmer hos patienter med akut koronarsyndrom, for hvem morfin ikke kan tilbageholdes og hurtig P2Y12-hæmning anses for at være nødvendig.

Samtidig administration af morphin og antihypertensiva kan øge den hypotensive virkning af antihypertensiva eller andre lægemidler med hypotensive virkninger.

Morphin hæmmer glucuronideringen af zidovudin in vitro.

Virkningsvarigheden af morphin kan reduceres efter indtagelse af fluoxetin.

Cimetidin og ranitidin påvirker ikke biotilgængeligheden af opium, orale dråber.

Andre lægemiddelinteraktioner

Amfetamin og analoger kan reducere opioiders sedative virkning. Loxapin og periciazin kan øge opioiders sedative virkning. Samtidig brug af flibanserin og opioider kan øge risikoen for CNS-depression. Opioider kan øge plasmakoncentrationen af desmopressin og sertralin.

Ethanol, se pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænset mængde data fra anvendelse af opium til gravide. I dyrestudier er der påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dropizol frarådes under graviditet med mindre fordelene klart opvejer risici for både mor og barn. Når morphin anvendes under graviditet op til fødslen, kan der forekomme neonatalt abstinenssyndrom (NAS).

Amning

Opium udskilles i modermælk. Hvis patienten omsætter CYP2D6 ultrahurtigt, kan der være højere niveauer af morfin til stede i modermælken (på grund af kodeins forøgede metabolisme) og det kan i meget sjældne tilfælde resultere i symptomer på opioidtoksicitet hos spædbarnet, hvilket kan være dødeligt. Dropizol er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er utilstrækkelige data til at vurdere den potentielle risiko for fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har påvist kromosomskader i reproduktive celler (se pkt. 5.3). Mænd og kvinder i den reproduktive alder bør tage de nødvendige forholdsregler.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Dropizol kan give bivirkninger, der i væsentlig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De bivirkninger, der er indberettet for Dropizol dråber, stammer fra litteraturen og erfaring efter markedsføring med andre morphinprodukter.

|  |  |
| --- | --- |
| *Det endokrine system* | |
| Meget sjælden (<1/10.000) | SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), amenorré |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Binyreinsufficiens |
| *Psykiske forstyrrelser* | |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Afhængighed, dysforisk stemning, rastløshed, nedsat libido eller potens, hallucinationer |
| *Nervesystemet* | |
| Meget almindelig (≥1/10) | Døsighed |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Svimmelhed, hovedpine |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Muskelkramper, krampeanfald, allodyni og hyperalgesi |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Eufori |
| *Øjne* | |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Miosis |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Sløret syn, diplopi, nystagmus |
| *Hjerte* | |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Takykardi, bradykardi, hjertebanken, ansigtsrødmen |
| *Vaskulære sygdomme* | |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Ortostatisk hypotension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Bronkospasme, nedsat hosterefleks |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Respirationssvækkelse |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Dyspnø |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data) | Central søvnapnø-syndrom |
| *Mave-tarm-kanalen* | |
| Meget almindelige (≥1/10) | Obstipation, mundtørhed |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Kvalme og opkastning, tab af appetit, dyspepsi, dysgeusi |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Stigning i pancreaseenzymer og pancreatitis |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Ileus, mavesmerter |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data) | Pancreatitis |
| *Lever og galdeveje* | |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Forhøjede levertal |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Galdestenskolik |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data) | Spasmer i sphincter Oddi |
| *Hud og subkutane væv* | |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Urticaria, svedtendens |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Kløe |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Exanthema, perifert ødem |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data) | Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Ukontrollerede muskelbevægelser |
| *Nyrer og urinveje* | |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Urinretention |
| Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Urinvejskramper |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Nyrekolik |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | |
| Almindelig (≥1/100 og <1/10) | Asteni |
| Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Abstinenssymptomer |
| Meget sjælden (<1/10.000) | Utilpashed, kulderystelser |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Hypertermi, vertigo |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Dropizol kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen, og varigheden af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Morphinforgiftning. Dødelig dosis afhænger primært af morphinindholdet.

Symptomer på overdosis

Pupilforsnævring, åndedrætsdepression, somnolens, nedsat basal muskeltonus og blodtryksfald. I alvorlige tilfælde kan der forekomme kredsløbskollaps, stupor, koma, bradykardi og ikke-kardiogent lungeødem, hypotension og død. Misbrug af høje doser af stærke opioider, såsom oxycodon, kan være dødelig.

Behandling af overdosis

Den primære opmærksomhed skal rettes mod etablering af frie luftveje og iværksættelse af assisteret eller kontrolleret ventilation.

I tilfælde af overdosis kan der være indikation for intravenøs indgivelse af en opiatantagonist.

Derudover kan der overvejes maveskylning.

Understøttende behandling (kunstigt åndedræt, ilttilførsel, administration af vasopressorer og infusionsterapi) skal om nødvendigt anvendes til behandling af ledsagende kredsløbschok.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antipropulsiva, ATC-kode: A07DA02.

Opiumsalkaloider (opioider og isochinolinderivater) fremkalder obstipation, eufori, analgesi og sedation afhængig af dosis og derivatet.

Disse virkninger er medieret af opioidreceptorer. Receptorerne er udbredt i centralnerve­systemet.

Receptorer er også til stede i mindre grad, i vas deferens, knæled, mave-tarmkanalen og i hjertet samt immunforsvaret.

Opioidpeptider ændrer mave-tarm-funktion ved interaktion med opioidreceptorer på de enteriske kredsløb, der styrer motilitet og sekretion. Opioidreceptorer er lokaliseret i mave-tarm-kanalen hos mennesker, men deres relative fordeling varierer med mave-tarm-lag og mave-tarm-region.

µ-opioid-receptor-agonisterne hæmmer mave-tarm-tømning, øger pylorisk muskeltonus, inducerer aktivitet i det pyloriske og duodenojejunale fasiske tryk, forstyrrer det migrerende myoelektriske kompleks, forsinker transittid igennem tyndtarm og tyktarm og hæver det hvilende tryk i den anale lukkemuskel. Derudover svækker opioider tarmudskillelsen af elektrolytter og vand og letter derved nettoabsorptionen af væske. Derudover bidrager μ-, κ- og δ-opioidreceptorerne til opioidhæmning af muskelaktivitet i tarmen. Resultatet af alle disse effekter er forstoppelse.

Brugen af opium er veletableret til behandling af diarré i klinikken. Der er ikke kontrollerede kliniske forsøg.

Der er ikke udført kliniske forsøg i den pædiatriske population, og lægemidlet betragtes ikke som velegnet i denne population af sikkerhedsmæssige hensyn, se pkt. 4.2.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Maksimalt niveau for morphins serumkoncentration, hovedalkaloid i opiumekstrakt, opnås inden for 2 til 4 timer efter oral administration.

Fordeling

Efter absorption bindes morphin til plasmaproteiner i forholdet 30 %.

Biotransformation

Opiumalkaloider metaboliseres i vid udstrækning til glucuronidkonjugater (3-glucuronid (M3G) og 6-glucuronid (M6G)), der gennemgår en enterohepatisk cyklus. 6-glucuronid er en morphinmetabolit, der er ca. 50 gange mere aktiv end modersubstansen. Morphin er også demethyleret, hvilket fører til en anden aktiv metabolit, normorphin.

Kodein metaboliseres til kodein-6-glucuronid, morphin (den eneste aktive metabolit) og norcodein. Da kodein er til stede i opiumekstrakt i niveauer, der er ti gange lavere end morphin, har dens levertransformation lille virkning på morphins samlede biotilgængelighed.

Elimination

Morphins elimineringshalveringstid er ca. 2 timer. Der er rapporteret om en eliminerings­halveringstid på 2,4 til 6,7 timer for M3G. Cirka 90 % af det samlede morphin udskilles inden for 24 timer med spor i urinen i 48 timer eller mere.

Elimineringen af glucuronoconjugatderivater sker i det væsentlige ad urinvejen, både ved glomerulær filtrering og tubulær sekretion.

Fækal eliminering er lav (<10 %).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Flere forsøg har vist, at morphin inducerer kromosomskader hos dyr i somatiske celler og kimceller og i humane somatiske celler. Der forventes derfor et genotoksisk potentiale for mennesker. Der er ikke foretaget langvarige dyreforsøg med morphins kræftfremkaldende potentiale.

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyrestudier efter eksponering, der anses at overstige den normale humane eksponering: Føtal væksthæmning og en øget forekomst af anomalier i bl.a. centralnervesystemet samt skelettet.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet under hele graviditeten (misdannelser i centralnervesystemet, føtal væksthæmning, skeletdefekter, testikelatrofi, ændringer i neurotransmittersystemer og -adfærd, afhængighed. Derudover havde morphin en indvirkning på fertiliteten hos mandlige afkom. Dyreforsøg har endvidere vist, at morphin kan skade kønsorganer eller gameter (kønsceller) og kan have en negativ indflydelse på fertilitet hos mænd og kvinder pga. hormonforstyrrelse.

Den kliniske relevans er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol 96 %

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

4 uger efter åbning af flasken (stabilitet i brug).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun glasflaske med hvid LDPE-dråbepipette og hvid polypropylen (PP) børnesikret skruelåg.

Pakningsstørrelser: 1×10 ml, 2×10 ml, 3×10 ml, 4×10 ml, 5×10 ml og 10×10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmanovia A/S

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv.

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58376

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. oktober 2024