

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dropizol 10 mg/ml gotas orales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución oral contiene 1 ml de tintura de Papaver somniferum (L.), Succus siccus (opio puro), lo que corresponde a 10 mg de morfina.

Cada gota contiene 50 mg de tintura de opio, lo que corresponde a 0,5 mg (10 mg/ml) de morfina anhidra.

Cada mililitro contiene 20 gotas.

Disolvente de extracción: etanol al 33 % (v/v)

Excipiente(s) con efecto conocido: etanol al 33 % (v/v)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.

Aspecto del producto: líquido oscuro de color marrón rojizo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la diarrea aguda en adultos, cuando la administración de otros tratamientos antidiarreicos no ha tenido un efecto suficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis de inicio habitual en adultos

5-10 gotas, 2-3 veces al día.

Las dosis individuales no deben sobrepasar 1 ml, y la dosis diaria total no debe sobrepasar los 6 ml.

La posología se debe adaptar a cada paciente usando la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve,, teniendo en cuenta su estado general, edad, peso y su historial médico (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

Dropizol no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad por motivos de seguridad. Ver sección 5.1.

El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un especialista , p. ej. un oncólogo o un gastroenterólogo.

Deben extremarse las precauciones cuando se prescriba este medicamento por su contenido en morfina. El período de tratamiento debe ser lo más breve posible.

Pacientes de edad avanzada

Debe extremarse la precaución y reducir inicialmente la pauta posológica en el tratamiento de personas de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

La morfina puede precipitar coma en presencia de insuficiencia hepática: se debe evitar o reducir la dosis. Ver secciones 4.3 y 4.4.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal reduce y retrasa la eliminación: se debe evitar o reducir la dosis.

Ver secciones 4.3 y 4.4.

Forma de administración

Vía oral.

El producto se puede usar sin diluir o mezclado con un vaso de agua. Después de mezclarlo con agua, se debe tomar inmediatamente. Si se usa el producto sin diluir, la dosis correcta se puede administrar con una cuchara.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Dependencia a los opiáceos.
- Glaucoma.
- Insuficiencia hepática o renal graves.
- Delirium tremens.
- Traumatismo craneoencefálico grave.
- Riesgo de íleo paralítico
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Asma aguda.
- Depresión respiratoria grave con hipoxia o hipercapnia.
- Fallo cardíaco secundario a enfermedad pulmonar (Cor pulmonale)
- Lactancia: ver sección 4.6

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dropizol solo se debe utilizar después de haber investigado la causa que provoca los síntomas y cuando el tratamiento de primera línea no haya dado unos resultados adecuados.

Dropizol se debe usar con precaución en las dolencias y las poblaciones de pacientes siguientes:

- Pacientes de edad avanzada
- Nefropatía o hepatopatía crónicas
- Alcoholismo
- Cólico biliar, coleditiasis, enfermedades de los conductos biliares
- Lesiones craneales o aumento de la presión intracraneal
- Reducción del nivel de conciencia
- Shock cardiorrespiratorio
- Inhibidores de la monoaminooxidasa (incluyendo la moclobemida) o en el plazo de dos semanas desde su retirada
- Insuficiencia corticosuprarrenal

- Hipotiroidismo
- Hipotensión acompañada de hipovolemia
- Pancreatitis
- Hiperplasia prostática y otros trastornos que predispongan a una retención urinaria
- Administración simultánea de otros antidiarreicos o antiperistálticos, anticolinérgicos, antihipertensores; ver sección 4.5
- Trastornos convulsivos
- Hemorragia gastrointestinal

En el caso de que se produzca dificultad para orinar, se debe contactar a un profesional sanitario.

En los pacientes de edad avanzada, los pacientes con insuficiencia tiroidea y los pacientes que padezcan una insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, es posible que sea necesario el ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.3).

Se debe evitar el uso en personas de edad avanzada que tengan antecedentes de caídas o fracturas, ya que se puede producir ataxia, función psicomotriz disminuida, síncope y caídas adicionales. En el caso de que su uso sea necesario, se debe contemplar la posibilidad de reducir el uso de otros fármacos con actividad sobre el SNC que aumenten el riesgo de caídas y fracturas y poner en práctica otras estrategias para reducir el riesgo de caídas.

Los antidiarreicos que inhiben el peristaltismo se deben emplear con precaución en los pacientes que padezcan una infección o enteropatías inflamatorias debido al aumento del riesgo de absorción de toxinas y del desarrollo de megacolon tóxico y perforación intestinal. No se recomienda el uso de Dropizol antes de una intervención quirúrgica o en las 24 horas posteriores a la intervención por el riesgo de íleo paralítico. Si se tiene la sospecha de la presencia de íleo paralítico durante el uso de Dropizol, se debe suspender el tratamiento de inmediato.

La administración reiterada podría provocar dependencia y tolerancia, y el empleo de opio podría causar una adicción a la sustancia. Debe extremarse la precaución especialmente en aquellas personas que presenten una predisposición a la adicción a los opioides y el alcohol.

Riesgo del uso simultáneo de sedantes, como benzodiacepinas o fármacos relacionados: El uso simultáneo de Dropizol y fármacos sedantes, como las benzodiacepinas o los fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Dados estos riesgos, la prescripción simultánea de estos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no sean posibles otras opciones terapéuticas. Si se toma la decisión de prescribir Dropizol de forma simultánea con sedantes, se debe emplear la dosis eficaz más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe efectuar un seguimiento detenido de los pacientes por si surgen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En cuanto a esto último, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores de que estén alerta de estos síntomas (ver sección 4.5).

El medicamento se debe administrar en dosis reducidas y con suma precaución a pacientes que también estén siendo tratados con otros opioides, sedantes y antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO (ver también la sección 4.2).

Tratamiento antiplaquetario con inhibidor de P2Y12 oral

Al primer día de tratamiento concomitante con inhibidor de P2Y12 y morfina, se observó una reducción de la eficacia del tratamiento con inhibidor de P2Y12 (ver sección 4.5).

Este medicamento se debe usar con precaución únicamente en pacientes que se encuentren en grupos de riesgo elevado, como los que padecen epilepsia y hepatopatía.

Los opioides pueden inhibir el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPS) y el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en distintos grados, y esta inhibición es mucho más pronunciada tras un uso prolongado.

Esto puede provocar síntomas de insuficiencia suprarrenal (ver también la sección 4.8).

Este medicamento contiene 33 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de hasta 260 mg/dosis, equivalente a 6,6 ml de cerveza o 2,8 ml de vino por dosis.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen de alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo. Como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte aumenta debido al efecto depresor del SNC aditivo del etanol, los hipnóticos (p. ej., zolpidem), los anestésicos generales (p. ej., barbitúricos), los inhibidores de la MAO (p. ej., safinamida), los antidepresivos tricíclicos y los psicotrópicos con acción sedante (p. ej., fenotiacinas), la gabapentina, los antieméticos (p. ej., bromoprida, meclocina, metoclopramida), los antihistamínicos (p. ej., carbinoxamina, doxilamina) y otros opiáceos (p. ej., alfentanilo, butorfanol, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, petidina, metadona, oxicodona, oximorfona, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tramadol). Se debe restringir la dosis y la duración del uso simultáneo (ver sección 4.4). Dropizol no se debe usar con otros agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, nalmefeno, naltrexona, pentazocina) dada su unión competitiva al receptor, que podría agravar los síntomas de retirada y disminuir el efecto terapéutico.

Dado su contenido en alcohol, Dropizol no se debe usar de forma simultánea con disulfiram ni metronidazol. Estos dos grupos de medicamentos pueden provocar reacciones parecidas a las del disulfiram (rubefacción, respiración acelerada y taquicardia).

La rifampicina induce a la CYP3A4 en el riñón y aumenta, por tanto, el metabolismo de la morfina, la codeína y la metadona. Por consiguiente, el efecto de estos opioides se ve disminuido o contrarrestado.

Se ha observado una exposición retrasada y reducida al tratamiento antiplaquetario con inhibidor de P2Y12 oral en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal y aplicarse a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican el potencial de reducción de la eficacia del inhibidor de P2Y12 en pacientes administrados conjuntamente con morfina y un inhibidor de P2Y12 (ver sección 4.4). En pacientes con síndrome coronario agudo, en los que la morfina no se puede retirar y la inhibición rápida de P2Y12 se considera crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y12 parenteral.

La administración simultánea de morfina y antihipertensores puede aumentar el efecto hipotensor de los antihipertensores u otros fármacos con efectos hipotensores.

La morfina inhibe la glucuronidación de la zidovudina *in vitro*.

La duración de la acción de la morfina podría verse reducida después de la toma de fluoxetina.

La cimetidina y la ranitidina no afectan a la biodisponibilidad de los colirios orales que contienen opio.

Otras interacciones farmacológicas

La anfetamina y los análogos pueden reducir el efecto sedante de los opiáceos. La loxapina y la periciacina pueden aumentar el efecto sedante de los opiáceos. El uso simultáneo de flibanserina y opiáceos puede aumentar el riesgo de depresión del SNC. Los opiáceos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de desmopresina y sertralina.

En el caso del etanol, ver sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de opio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Dropizol durante el embarazo a no ser que los beneficios sobrepasen claramente los riesgos para la madre y el hijo.

Si se administra morfina durante el embarazo hasta el momento del parto, puede producirse un síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

El opio se excreta en la leche materna. Si la paciente es metabolizadora ultrarrápida de la CYP2D6, pueden existir niveles más altos de morfina en la leche materna (debido al aumento del metabolismo de la codeína) y en muy raras ocasiones esto puede derivar en síntomas de toxicidad por opioides en el bebé, lo que puede tener consecuencias fatales. Dropizol está contraindicado durante el período de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales han mostrado daño cromosómico en células reproductoras (ver sección 5.3). Los hombres y las mujeres en edad fértil deben tomar las precauciones necesarias.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a sus efectos indeseables, Dropizol podría influir notablemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos que se han notificado con el uso de Dropizol solución oral en gotas proceden de las publicaciones científicas y la experiencia poscomercialización con otros productos que contienen morfina.

Trastornos endocrinos Muy raros (<1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH), amenorrea Insuficiencia suprarrenal
Trastornos psiquiátricos Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Adicción, estado de ánimo disfórico, inquietud, libido disminuida o disminución de la potencia, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Muy raros (<1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Somnolencia Mareo, cefalea Calambres musculares, convulsiones, alodinia e hiperalgesia Euforia
Trastornos oculares Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Muy raros (<1/10.000)	Miosis Visión borrosa, diplopía, nistagmo
Trastornos cardíacos Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Taquicardia, bradicardia, palpitaciones, rubefacción facial
Trastornos vasculares Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Muy raros ($< 1/10.000$)	Broncoespasmo, tos disminuida Depresión respiratoria Disnea
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raros ($< 1/10.000$)	Estreñimiento, boca seca Náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dispepsia, disgeusia Enzimas pancreáticas elevadas y pancreatitis Íleo, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Enzimas hepáticas elevadas Cólico biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Muy raros ($< 1/10.000$)	Urticaria, sudoración Prurito Exantema, edema periférico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Contracción involuntaria de los músculos
Trastornos renales y urinarios Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Retención urinaria Espasmo uretral Cólico renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raros ($< 1/10.000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Astenia Síntomas de abstinencia Malestar general, escalofríos Hipertermia, vértigo

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Toxicidad de la morfina. Las dosis letales se determinan principalmente por el contenido de morfina.

Síntomas de la sobredosis:

Miosis, depresión respiratoria, somnolencia, reducción del tono del músculo estriado y caída de la presión arterial. En casos graves se puede producir colapso circulatorio, estupor, coma, bradicardia y edema de pulmón no cardiogénico, hipotensión y la muerte. El abuso de dosis elevadas de opioides potentes como la oxycodona puede ser mortal.

Tratamiento de la sobredosis

Se debe atender en primer lugar al establecimiento de las vías respiratoria permeables e instaurar la ventilación asistida o controlada.

En el caso de sobredosis, puede estar indicada la administración intravenosa de un antagonista de los opiáceos.

Además, se debe contemplar la posibilidad de un lavado gástrico.

En caso necesario, en el tratamiento de un choque circulatorio, se debe aplicar un tratamiento de soporte (respiración artificial, aporte de oxígeno, administración de vasopresores y tratamiento en perfusión).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipropulsivos, código ATC: A07DA02.

Los alcaloides opioides (derivados opioides y de las isoquinolinas) inducen el estreñimiento, la euforia, la analgesia y la sedación, dependientes de la dosis y el derivado.

Estos efectos están mediados por los receptores opioides. Los receptores están distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central, así como en menor medida en el conducto deferente, las articulaciones de las rodillas, el tracto gastrointestinal, el corazón y el sistema inmunitario.

Los péptidos opioides modifican la actividad gastrointestinal (GI) interactuando con los receptores opioides que se encuentran en los circuitos entéricos que controlan la motilidad y la secreción. Los receptores opioides se han localizado en el tracto GI del ser humano, pero su distribución relativa varía según la capa y la región GI.

Los agonistas de los receptores opioides μ inhiben el vaciamiento gástrico, aumentan el tono muscular pilórico, inducen las contracciones fásicas pilóricas y duodenoyeyunales, alteran el complejo mioeléctrico migratorio, retrasan el tiempo de tránsito en el intestino delgado y el intestino grueso y elevan la presión del esfínter anal en reposo. Además de esto, los opioides atenúan la secreción intestinal de electrolitos y agua y, por tanto, facilitan la absorción neta de líquidos. Además, los receptores opioides μ , κ y δ contribuyen a la inhibición opioide de la actividad muscular en el intestino. La consecuencia de todos estos efectos es el estreñimiento.

El uso de opio está bien establecido en el tratamiento de la diarrea en la práctica clínica. No existen ensayos clínicos controlados.

No se han realizado ensayos clínicos en la población pediátrica y el producto no se considera adecuado en esta población por motivos de seguridad. Ver sección 4.2.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de morfina en suero, el alcaloide principal del extracto de opio, se obtienen dentro de las 2 a 4 horas de la administración oral.

Distribución

Tras la absorción, la morfina se une a las proteínas plasmáticas en una relación del 30 %.

Biotransformación

Los alcaloides opiáceos se metabolizan ampliamente a conjugados glucurónidos (3-glucurónido [M3G] y 6-glucurónido [M6G]) que se someten al ciclo enterohepático. El 6-glucurónido es un metabolito de la morfina unas 50 veces más activo que la molécula original. La morfina también se desmetila, con lo que se obtiene otro metabolito activo, la normorfina.

La codeína se metaboliza para obtener codeína-6-glucurónido, morfina (el único metabolito activo) y norcodeína. Puesto que en el extracto de codeína existe codeína en unas concentraciones 10 veces más bajas que la morfina, su transformación hepática tiene poco efecto en la biodisponibilidad global de la morfina.

Eliminación

La semivida de eliminación de la morfina es de 2 horas aproximadamente. Se ha notificado una semivida de eliminación de 2,4-6,7 horas en el caso del M3G. Alrededor del 90 % de la morfina total se excreta en 24 horas, observándose trazas en la orina durante 48 horas o más.

La eliminación de los derivados de los conjugados glucurónidos se produce principalmente por la vía urinaria, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. La eliminación fecal es baja (< 10 %).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Varios estudios han mostrado que la morfina induce el daño cromosómico en las células somáticas y germinales en los animales y en las células somáticas en el ser humano. Por tanto, en el ser humano se prevé un potencial genotóxico. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales sobre la capacidad carcinogénica de la morfina.

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición superiores a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes: retraso del crecimiento fetal y aumento del índice de defectos en el sistema nervioso y el esqueleto.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción durante todo el embarazo (malformaciones en el SNC, retraso del crecimiento fetal, defectos esqueléticos, atrofia testicular, cambios en los sistemas de neurotransmisión y el comportamiento y dependencia).

Además, la morfina posee un efecto sobre la fertilidad de los machos de la camada. Los estudios llevados a cabo en animales también han mostrado que la morfina puede dañar los órganos sexuales o los gametos y, mediante la alteración endocrina, puede afectar negativamente a la fertilidad en machos y hembras.

Se desconoce la importancia para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol al 96 % (v/v)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

4 semanas después de la apertura del frasco (estabilidad durante el uso)

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio marrón, con cuentagotas blanco de polietileno de baja densidad (LDPE) y cierre a prueba de niños blanco de polipropileno (PP).

Tamaños de envases: 1 × 10 ml, 2 x 10 ml, 3 × 10 ml, 4 x 10 ml, 5 x 10 ml y 10 × 10 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmanovia A/S
Copenhagen Towers
Ørestad Boulevard 108, 5
DK-2300 København S
Dinamarca

Tel.: (+45) 3333.7633

Correo electrónico: info.nordics@pharmanovia.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83323

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2022