

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Droperidol Sintetica 0,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,5 mg droperidolia (1,25 mg/2,5 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 3,0-3,8

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisy ja hoito aikuisille sekä toisen linjan vaihtoehtona lapsille (2–11-vuotiaat) ja nuorille (12–18-vuotiaat).
- Morfiinin ja sen johdannaisten aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy aikuispotilailla leikkauksenjälkeisen potilassäättöisen kivunlievityksen (PCA) yhteydessä.

Droperidolin annostelussa on noudatettava tiettyjä varotoimia: ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisy ja hoito

Aikuiset: 0,625 mg–1,25 mg (1,25–2,5 ml).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat): 0,625 mg (1,25 ml)

Potilaat, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt: 0,625 mg (1,25 ml)

Lapset (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–18-vuotiaat): 10–50 mikrogrammaa/kg (enintään 1,25 mg)

Lapset (alle 2-vuotiaat): käyttöä ei suositella.

Pahoinvointilääkkeiden käyttö PONV:n ehkäisemiseksi on indisoitu keskisuuren ja suuren riskin potilaille. Riskiä on arvioitava hyväksytyjen standardiasteikkojen tai -pisteysten avulla (esimerkiksi mukautetut APFEL-pisteet).

Droperidol Sintetica -annos annetaan mieluiten 30 minuuttia ennen leikkauksen arvioitua päättymisajankohtaa. Annos voidaan tarvittaessa toistaa 6 tunnin välein.

Aikuisilla varhaisen oksentelun ja myöhäisen pahoinvoinnin ehkäisy voi tehostua yli 0,75 mg:n annoksilla mutta ei yli 1,25 mg:n annoksilla.

Sekä aikuisilla että lapsilla suurempiin annoksiin liittyy kasvanut sedaation ja uneliaisuuden riski.

Morfiinin ja sen johdannaisten aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy leikkauksenjälkeisen potilassäättöisen kivunlievityksen (PCA) yhteydessä.

Aikuiset: 15–50 mikrogrammaa droperidolia / 1 mg morfiinia, korkeintaan 5 mg droperidolia päivässä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) sekä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: annostuksesta potilassääteisessä kivunlievityksessä (PCA) ei ole tietoja.

Lapset (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–18-vuotiaat): ei tarkoitettu PCA-annosteluun.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antamista.

Droperidolin annostelussa on noudatettava tiettyjä varotoimia: ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4.

Antotapa

Laskimoon. Annetaan hitaasti (hypotoninen liuos).

4.3 Vasta-aiheet

Droperidol Sintetica on vasta-aiheinen potilaille,

- joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jotka ovat yliherkkiä butyrofenoneille
- joiden QT-ajan tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt ($QT_c > 450$ ms naisilla ja > 440 ms miehillä). Tämä koskee myös potilaita, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika tai joiden suvussa esiintyy synnynnäistä pitkää QT-aikaa, sekä potilaita, joita hoidetaan lääkkeillä, joihin tiedetään liittyvän QT-ajan pitenemisen aiheuttama kääntyvien kärkien takykardian riski (ks. kohta 4.5)
- joilla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- joilla on bradykardia (syke alle 55 lyöntiä minuutissa)
- jotka samanaikaisesti saavat hoitoa, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa
- joilla on feokromosytooma
- jotka ovat koomassa
- joilla on Parkinsonin tauti
- jotka sairastavat vaikeaa masennusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keskushermosto

Droperidoli voi lisätä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden aiheuttamaa keskushermoston lamaa. Potilaita, jotka ovat anestesiassa ja jotka saavat voimakkaita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä tai joilla on keskushermoston laman oireita, tulee seurata tarkasti jatkuvalla pulssioksimetrialla.

Samanaikainen metoklopramidin ja muiden neuroleptien käyttö voi johtaa ekstrapyramidaalioireisiin, ja siksi näitä yhdistelmiä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on ollut epilepsia tai joilla on jokin epilepsialle tai kouristuksille altistava sairaus.

Sydän ja verisuonisto

Droperidolin antamisen jälkeen on ilmennyt lievää tai kohtalaista hypotensiota, joskus myös (reflektorista) takykardiaa. Tämä vaikutus menee yleensä ohi itsestään. Jos hypotensio kuitenkin jatkuu, on otettava huomioon hypovolemian mahdollisuus ja aloitettava sopiva nestekorvaushoito.

Jos potilaalla on tai epäillään olevan jokin seuraavista sydämen rytmihäiriöiden riskitekijöistä, hänen tilansa on arvioitava huolellisesti ennen droperidolin antamista:

- aikaisempi merkittävä sydänsairaus, kuten vakava kammioarytmia, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sinussolmukkeeseen toimintahäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus tai vasemman sydänkammion hypertrofia
- suvussa esiintynyt äkkikuolema

- munuaisten vajaatoiminta (etenkin pitkäaikaisen dialyysihoidon yhteydessä)
- merkittävä krooninen keuhkohtaumatauti ja hengitysvajaus
- jokin elektrolyyttihäiriöiden riskitekijä (esim. laksatiiveja, glukokortikoideja tai kaliumhukkaa aiheuttavia diureetteja käyttävät potilaat, insuliinin anto akuuttitilanteissa tai potilaat, joilla on pitkään jatkunutta oksentelua ja/tai ripulia).

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuus on määritettävä ja QT-ajan pidentyminen on suljettava pois ennen droperidolin käyttöä, jos potilaalla on jokin sydämen rytmihäiriöille altistava riskitekijä.

Jatkuva pulssioksimetria ja jatkuva EKG tulee suorittaa potilaille, joilla on todettu tai epäillään kammiorytmihäiriön riski, ja niitä tulee jatkaa 30 minuuttia i.v. annostelun päätyttyä.

Yleistä QT-ajan pidentymisen ehkäisemiseksi on varovaisuutta noudatettava potilaille, jotka käyttävät elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia ja/tai hypomagnesemia) todennäköisesti aiheuttavia lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit, laksatiivit ja glukokortikoidit.

Sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP) CYP1A2:n, CYP3A4:n tai molempien toimintaa estävät aineet voivat alentaa droperidolin metabolianopeutta ja pidentää sen farmakologista vaikutusta. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos droperidolia annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on tai on aikaisemmin ollut alkoholiongelma tai hänellä epäillään alkoholiongelmaa tai jos hän on viime aikoina käyttänyt runsaasti alkoholia, hänen tilansa on arvioitava huolellisesti ennen droperidolin käyttöä.

Droperidolihoito on ehdottomasti keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy selittämätöntä hypertermiaa, sillä se voi olla merkki neuroleptien käytön yhteydessä raportoidusta pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä.

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Koska psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilaille usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Droperidol Sintetica -hoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja on toteutettava ennaltaehkäisevät toimenpiteet.

Annosta on pienennettävä iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaat) sekä potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pitenemisestä johtuvaa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*), ei pidä käyttää samanaikaisesti droperidolin kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet, kuten kinidiini, disopyramidi ja prokaiiniamiidi
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, kuten amiodaroni ja sotaloli
- makrolidiantibiootit, kuten atsitromysiini, erytromysiini ja klaritromysiini
- fluorokinoloniantibiootit, kuten sparfloksasiini
- antihistamiinit, kuten astemitsoli ja terfenadiini
- masennuslääkkeet, kuten amitriptyliini
- tietyt tetrasykliset masennuslääkkeet, kuten maprotiliini
- tietyt psykoosilääkkeet, kuten amisulpridi, klooripromatsiini, haloperidoli, melperoni, fentiatsiinit, pimotsidi, tioridatsiini, sulpiridi, sertindoli ja tiapridi
- serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini, sertraliini ja fluvoksamiini
- malarialääkkeet, kuten klorokiini ja halofantriini
- sisapridi, domperidoni, metadoni, pentamidiini, takrolimuusi, tamoksifeeni ja vinkamiini.

Ekstrapyramidaalioireita aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten metoklopramidin ja muiden neuroleptien, samanaikainen käyttö voi lisätä näiden oireiden ilmaantumista ja siksi yhteiskäyttöä tulee välttää.

Alkoholipitoisten juomien ja lääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Lääkkeet, joiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta

On noudatettava varovaisuutta, jos droperidolia käytetään jonkin muun lääkkeen kanssa, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa.

QT-ajan pidentymisen riskin pienentämiseksi on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka käyttävät elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia ja/tai hypomagnesemia) todennäköisesti aiheuttavia lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit, laksatiivit ja glukokortikoidit.

Droperidoli voi voimistaa rauhoittavien lääkkeiden, kuten barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja morfiinijohdannaisien, vaikutusta. Sama koskee verenpainelääkkeitä, jolloin droperidolin antaminen voi aiheuttaa ortostaattisen hypotension. Muiden rauhoittavien lääkkeiden tavoin droperidoli voi pahentaa opioidien aiheuttamaa hengityslamaa.

Koska droperidoli salpaa dopamiinireseptoreja, se saattaa myös estää dopamiiniagonistien (kuten bromokriptiinin, lisuridin ja L-dopan) vaikutusta.

Sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP) CYP1A2:n, CYP3A4:n tai molempien toimintaa estävät aineet voivat alentaa droperidolin metabolianopeutta ja pidentää sen farmakologista vaikutusta. Varovaisuuteen on siten syytä, jos droperidolia annetaan samanaikaisesti CYP1A2:n estäjien (esim. siprofloksasiini, tiklopidiini), CYP3A4:n estäjien (esim. diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, verapamiili) tai näiden molempien entsyymien estäjien (esim. simetiidiini, mibefradiili) kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vähäiset kliiniset tiedot eivät ole osoittaneet epämuodostumien riskin suurenemista.

Droperidoli ei ole osoittautunut teratogeeniseksi rotilla. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalista kehitystä koskevien vaikutusten selvittämiseksi.

Vastasyntyneillä on kuvattu tilapäisiä neurologisia ekstrapyramidaalityypisiä häiriöitä tapauksissa, joissa äidit olivat saaneet pitkäaikaista neuroleptihoitoa suurilla annoksilla.

Käytännössä droperidolia ei tulisi käyttää raskauden aikana varmuuden vuoksi. Jos raskauden loppuvaiheessa käyttö on välttämätöntä, suositellaan seuraamaan vastasyntyneen neurologisia toimintoja.

Imetys

Koska butyrofenonien ryhmään kuuluvien neuroleptien tiedetään erittyvän rintamaitoon, on imettävien äitien droperidolihoito rajoitettava yhteen annokseen. Annoksen toistamista ei suositella.

Hedelmällisyys

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Droperidolin kliinistä vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Droperidolilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden on vältettävä autolla ajoa ja koneiden käyttöä 24 tunnin ajan droperidolin antamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisessä käytössä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus ja sedaatio. Harvemmin on myös raportoitu hypotensiota, sydämen rytmihäiriöitä, malignia neuroleptioireyhtymää (NMS) ja siihen liittyviä oireita, liikehäiriöitä (kuten dyskinesiaa) sekä ahdistuneisuutta ja agitaatiota.

Elinluokka	Yleinen (≥1/100– <1/10)	Melko harvinainen	Harvinainen (≥1/10 000– <1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä
-------------------	---	------------------------------	---	--	---

		(≥1/1 000– <1/100)			esiintyvyyden arviointiin):
Veri ja imukudos				Veren dyskrasiat	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, angioneuroottinen edeema, yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen					Epänormaali antidiureettisen hormonin erityminen
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, levottomuus / akatisia	Sekavuustilat, agitaatio	Dysforia	Hallusinaatiot
Hermosto	Uneliaisuus	Dystonia, silmien kiertoliikkeet (okulogyraatio)		Ekstrapyramidaalioireet, kouristukset, vapina	Epileptiset kohtaukset, Parkinsonin tauti, psykomotorinen kiihtyneisyys, kooma
Sydän		Takykardia, huimaus	Sydämen rytmihäiriöt, mukaan lukien kammioarytmiat	Sydämenpysähdys, kääntyvien kärkien takykardia, QT-ajan pidentymisen EKG:ssä	
Verisuonisto	Hypotensio				Pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Bronkospasmi, laryngospasmi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Neuroleptioireyhtymä (NMS)	Äkkikuolema	

Ajoittain on ilmoitettu neuroleptioireyhtymään mahdollisesti liittyviä oireita, kuten ruumiinlämmön vaihtelu, jäykkyys ja kuume. On havaittu myös mielialan muutoksia, kuten sekavuustiloja tai agitaatiota ja tajunnantason vaihtelua. Autonomiseen hermostoon liittyvät häiriötilat voivat ilmetä takykardiana, verenpaineen vaihteluna, voimakkaana hikoiluna/syljenerityksenä ja vapinana. Äärimmäisissä tapauksissa neuroleptioireyhtymä voi johtaa koomaan tai munuaisten ja/tai maksan ja sapen häiriöihin.

Yksittäisiä amenorrea-, galaktorrea-, gynekomastia-, hyperprolaktinemia- ja oligomenorreatapauksia sekä vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymätapauksia on ilmoitettu pitkäaikaisen altistumisen yhteydessä psykiatrisissa käyttöaiheissa.

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen laskimotukoksia, myös keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia. Näiden yleisyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Droperidolin yliannostuksen oireet ilmenevät lääkeaineen farmakologisten vaikutusten korostumisena.

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen oireita ovat psyykinen välinpitämättömyys ja potilaan vaipuminen uneen. Tähän liittyy joskus verenpaineen lasku.

Suuremmilla annoksilla tai herkällä potilailla saatetaan todeta ekstrapyramidaalisia häiriöitä (syljeneritystä, epänormaaleja liikkeitä, toisinaan lihasjäykkyyttä). Toksisilla annoksilla saattaa esiintyä kouristuksia.

On ilmoitettu harvoja tapauksia, joissa on ilmennyt QT-ajan pitenemistä, kammioarytmiaa sekä äkkikuolemia.

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta, mutta ekstrapyramidaalioireita on hoidettava antikolinergilla.

Droperidolin yliannostustapauksissa potilasta on seurattava tarkasti QT-ajan pidentymisen varalta.

Lisäksi on otettava huomioon, onko potilaalla kääntyvien kärkien takykardialle (*torsades de pointes*) altistavia tekijöitä, kuten elektrolyyttihäiriöitä (erityisesti hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa) tai bradykardiaa.

Voimakasta hypotensiota on hoidettava lisäämällä verenkierron tilavuutta sekä muilla asianmukaisilla toiminnoilla. Hengitystiet on pidettävä avoimina ja riittävä hapensaanti varmistettava tarvittaessa nieluputken tai intubaation avulla.

Potilasta on tarpeen mukaan tarkkailtava vähintään 24 tuntia ja tarvittaessa kauemminkin. Ruumiinlämmöstä ja riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Butyrofenonijohdokset, ATC-koodi: N05AD08.

Vaikutusmekanismi

Droperidoli on butyrofenoneihin kuuluva neurolepti. Sen farmakologisen profiilin pääpiirteitä ovat dopamiinisalpaus sekä lievät α 1-adrenolyttiset vaikutukset. Droperidolilla ei ole antikolinergista tai antihistamiinivaikutusta.

Droperidolin dopaminergisten reseptoreiden toimintaa estävä vaikutus *area postrema* kemoreseptorialueella antaa sille tehokkaan antiemeettisen vaikutuksen. Droperidoli on erityisen hyödyllinen kirurgisten toimenpiteiden jälkeisen ja/tai opioidikipulääkkeiden aiheuttaman oksentelun ja/tai pahoinvoinnin ehkäisyssä ja hoidossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

0,15 mg/kg droperidoliannos laskee keskiverenpainetta, mikä johtuu aluksi sydämen minuuttitilavuuden pienentymisestä ja myöhemmin sydämen esikuormituksen vähentymisestä. Nämä muutokset tapahtuvat sydänlihaksen supistuvuuden tai verisuonivastuksen muutoksista riippumatta. Droperidoli ei vaikuta sydänlihaksen supistumiskykyyn eikä sydämen sykkeeseen, joten sillä ei ole negatiivista inotrooppista vaikutusta. Sen aiheuttama lievä α 1-adrenerginen salpaus voi johtaa lievään hypotensioon sekä perifeeristen verisuonten vastuksen pienemiseen ja mahdollisesti keuhkovaltimopaineen alenemiseen (etenkin jos paine on ollut poikkeuksellisen korkea). Droperidoli saattaa myös vähentää adrenaliinin aiheuttamia rytmihäiriöitä, mutta se ei estä muun tyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu (PONV)

Systemaattisessa katsauksessa, joka käsitti 222 PONV:n ehkäisyä koskevaa tutkimusta, PONV:n riski väheni lumelääkkeeseen verrattuna riskisuhteella (95 %:n luottamusväli) 0,65 (0,60–0,71) pahoinvoinnin osalta, 0,65(0,61–0,70) oksentelun osalta sekä 0,62 (0,58–0,67) pahoinvoinnin ja oksentelun osalta.

Yhdistelmäanalyyseissa, joka käsitti 2061 suuren PONV-riskin potilasta, 1,25 mg droperidolia oli tehokkaampi kuin 4 mg ondansetronia tai 0,625 mg droperidolia pahoinvoinnin ehkäisyssä ($p < 0,05$; pahoinvoinnin esiintymättömyys vastaavasti 43 %, 29 %, 29 %), oksentelun ehkäisyssä (täydellinen vaste 0–24 h 56 %, 53 %, 48 %) ja lisälääkityksen tarpeen vähentämisessä (26 %, 34 %, 32 %).

Yksilääkehoito

Meta-analyysitutkimuksessa tarkasteltiin 74 kliinisen tutkimuksen tuloksia 5351 potilaasta, joilla oli 24 erilaista droperidolihoito-ohjelmaa, sekä 3372 potilaasta, jotka saivat lumelääkettä tai eivät saaneet mitään hoitoa. Tutkimuksessa analysoitiin varhaisen (0-6 tuntia) ja myöhäisen (0-24 tuntia) PONV:n ilmaantuvuus aikuisilla ja lapsilla (ks. taulukko).

Varhainen ja myöhäinen ilmaantuvuus droperidolin antamisen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen tai hoidottomuuteen

Esitetyt prosenttiluvut kuvaavat pahoinvoinnin tai oksentelun ilmaantuvuutta.

Parametri		Droperidoli Keskiarvo (alue) prosentteina	Lumelääke / ei hoitoa Keskiarvo (alue) prosentteina
Varhainen ilmaantuvuus (0–6 tuntia)	Pahoinvointi	16 (3–41)	33 (15–80)
	Oksentelu	14 (0–56)	29 (6–86)
Myöhäinen ilmaantuvuus (0–24 tuntia)	Pahoinvointi	45 (1–86)	58 (11–96)
	Oksentelu	28 (4–83)	46 (12–97)

Droperidoli ehkäisi PONV:tä aikuisilla ja lapsilla tehokkaammin kuin lumelääke ja hoidottomuus.

Yhdistelmähoito

Satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistui 4123 potilasta, arvioitiin yksilääke- ja yhdistelmähoitona annetun pahoinvointilääkityksen tehoa potilailla, joilla oli suuri PONV-riski. Hoitona oli 1,25 mg droperidolia tai ei lainkaan droperidolia; 4 mg ondansetronia tai ei lainkaan ondansetronia; 4 mg deksametasonia tai ei lainkaan deksametasonia.

Muiden pahoinvointilääkkeiden lisääminen mukaan vähensi PONV:n ilmaantuvuutta ja vastasi noin 26 prosentin vähennystä pahoinvoinnin ja oksentelun suhteellisessa riskissä kunkin lisätyn pahoinvointilääkkeen osalta. Kaikki testatut pahoinvointilääkkeet olivat yhtä tehokkaita.

PCA

Laadittiin systemaattinen katsaus, joka käsitti 14 tutkimusta ja 1117 PCA-pumppua käyttävää potilasta.

Kuudessa niistä käytettiin droperidolia annoksella 0,017–0,17 mg/mg morfiinia; 0,017–0,33 mg/bolus. Lumelääkettä saavilla potilailla kaikkien emeettisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 66 %, kun se droperidolia saavilla potilailla oli 30 %.

QTc

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa droperidolihoidon havaittiin aiheuttavan QT-ajan pidentymistä 3-6 minuuttia annostelun jälkeen droperidoliannoksilla 0,625 ja 1,25 mg (15 ± 40 ja vastaavasti 22 ± 41 ms), mutta nämä tulokset eivät eronneet merkittävästi lumelääkkeellä saaduista tuloksista (12 ± 35 ms). Niiden potilaiden lukumäärässä, joiden QT-aika piteni yli 10 %, ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Toisessa tutkimuksessa tarkastelun kohteena olivat 0,75 mg droperidolia ja 4 mg ondansetronia laskimoon annettuna. Tällöin havaittiin merkittävä QTc-ajan pidentyminen (17 ± 9 ms droperidoli, 20 ± 13 ms ondansetroni, ja QTc-aika oli merkittävästi alempi 90. minuutin jälkeen).

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin ondansetronin (4 mg) ja droperidolin (1 mg) yhdistelmää, osoitettiin, että molemmat lääkkeet erikseen kasvattivat QTc-aikaa (17 ± 10 ms ondansetroni, 25 ± 8 ms droperidoli), mutta lääkkeiden antamisella yhdessä ei ollut mitään lisävaikutusta (28 ± 10 ms).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhden laskimoon annetun annoksen vaikutus tulee näkyviin 2–3 minuutin kuluttua sen antamisesta. Rauhoittava ja sedatiivinen vaikutus kestää yleensä 2–4 tuntia, mutta vireystaso voi olla heikentynyt jopa 12 tunnin ajan.

Jakautuminen

Laskimoon annettuna pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti ensimmäisten 15 minuutin aikana. Kyseessä on metaboliasta riippumaton lääkeaineen uudelleenjakautuminen elimistöön. Sitoutumisaste plasman proteiineihin on 85–90 %. Jakautumistilavuus on noin 1,5 l/kg.

Biotransformaatio

Droperidoli metaboloituu pääosin maksassa, jossa se oksidoiduu, dealkyloituu, demetyloituu ja hydroksyloituu sytokromi P450-isoentsyymien 1A2 ja 3A4:n sekä jossain määrin 2C19:n vaikutuksesta. Metaboliiteilla ei ole neuroleptistä vaikutusta.

Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa metaboloitumisen kautta. Annoksesta 75 % erittyy munuaisten kautta. Vain 1 % vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja 11 % ulosteeseen. Plasmapuhdistuma on 0,8 (0,4–1,8) l/min. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on 134 ± 13 minuuttia.

Yhteisvaikutukset

Tutkimuksessa, jossa yhdistettiin ondansetroni (4 mg) ja droperidoli (1 mg), osoitettiin, että yhdessä annettuna näillä kahdella lääkkeellä ei ollut mitään farmakokineettistä yhteisvaikutusta.

Pediatriset potilaat

Kahdelletoista lapselle (iältään 3,5–12 vuotta) tehdyssä tutkimuksessa ilmoitetut jakaantumistilavuuden ja puhdistuman arvot ($0,58 \pm 0,29$ l/kg ja $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min) olivat pienempiä kuin aikuispotilailla havaitut arvot, ja ne pienenevät samassa suhteessa. Eliminaation puoliintumisaika ($101,5 \pm 26,4$ min) oli samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa suun kautta annetulla droperidolilla ei havaittu hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta uroksilla eikä naarailla annoksella, joka oli jopa 20-kertainen ihmisen maksimiannokseen verrattuna.

Elektrofysiologiset *in vitro* ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että droperidolin käyttöön ihmisille liittyy QT-ajan pidentymisen riski.

Ihmisillä vapaan lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa voi vaihdella noin 4 kertaa suuremmasta noin 25 kertaa pienempään kuin ne droperidolipitoisuudet, jotka todettiin tämän lääkkeen vaikutusta sydämen repolarisaatioon arvioivien *in vitro* ja *in vivo* -koejärjestelmien päätepisteissä. Pitoisuudet plasmassa pienenevät noin yhden potenssiluokan verran ensimmäisen 20 minuutin kuluessa antamisesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

s-maitohappo (myös pH-arvon säätämiseen)

Injektionesteissä käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmiste on yhteensopimaton barbituraattien kanssa. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Laimennettuna: 5 mg droperidolin ja 100 mg morfiinisulfaatin kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys 50 ml:ssa 0,9-prosentista natriumkloridiliuosta on osoitettu muoviruiskuissa olevan jopa 14 vuorokauteen asti 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan osalta erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kullanruskea lasiampulli, joka sisältää 2,5 ml injektioestettä. Ampullit on pakattu 10 ampullin pakkauksiin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkas ja väritön eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttö PCA-pumpun kanssa: Vedä Droperidol Sintetica -valmistetta ja morfiinia ruiskuun ja laimenna oikeaan tilavuuteen 0,9 % natriumkloridilla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40484

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Droperidol Sintetica 0,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 0,5 mg droperidol (1,25 mg/2,5 ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös vätska, fri från synliga partiklar.

pH: 3,0-3,8

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV) hos vuxna och som andrahandsbehandling hos barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 18 år).
- Förebyggande av illamående och kräkningar som orsakats av morfin och morfinderivat under postoperativ patientstyrd smärtlindring (PCA) hos vuxna.

Vissa försiktighetsåtgärder krävs vid administrering av droperidol: se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Vuxna: 0,625 mg till 1,25 mg (1,25 till 2,5 ml).

Äldre (över 65 år): 0,625 mg (1,25 ml).

Nedsatt njur-/leverfunktion: 0,625 mg (1,25 ml).

Barn (2-11 år) och ungdomar (12-18 år): 10 till 50 mikrogram/kg (upp till maximalt 1,25 mg).

Barn (under 2 år ålder): rekommenderas inte.

För att förebygga PONV är antiemetika indicerat hos patienter med måttlig och hög risk. Risken ska bedömas med hjälp av standardiserade accepterade skalor eller poäng, t.ex. den modifierade APFELscore.

Administrering av Droperidol Sintetica rekommenderas 30 minuter före det förväntade slutet av operationen. Upprepade doser kan ges var 6:e timme vid behov.

Hos vuxna kan förebyggande av tidiga kräkningar och sent illamående förbättras med doser över 0,75 mg, men inte högre än 1,25 mg.

Hos vuxna och barn är högre doser förknippade med ökad risk för sedering och dåsighet.

Förebyggande av illamående och kräkningar som orsakats av morfin och morfinderivat under

postoperativ patientstyrd smärtlindring (PCA).

Vuxna: 15 till 50 mikrogram droperidol per mg morfin, upp till en maximal daglig dos på 5 mg droperidol.

Äldre (över 65 år), nedsatt njur- och leverfunktion: inga uppgifter för PCA finns tillgängliga.

Barn (2-11 år) och ungdomar (12-18 år): inte indicerade för PCA.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Vissa försiktighetsåtgärder krävs vid administrering av droperidol: se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4.

Administreringssätt

För intravenös användning. Administrera långsamt (hypoton lösning).

4.3 Kontraindikationer

Droperidol Sintetica är kontraindicerat hos patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot butyrofenoner
- Känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet ($QT_c > 450$ msec hos kvinnor och > 440 msec hos män). Detta omfattar patienter med medfött långt QT-intervall, patienter som har en familjeanamnes på medfödd QT-förlängning och patienter som samtidigt får behandling med läkemedel som är kända för att medföra risk för *torsades de pointes* genom förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 4.5)
- Hypokalemi eller hypomagnesemi
- Bradykardi (< 55 hjärtslag per minut)
- Känd samtidig behandling som leder till bradykardi
- Feokromocytom
- Komatillstånd
- Parkinsons sjukdom
- Allvarlig depression.

4.4 Varningar och försiktighet

Centrala nervsystemet

Droperidol kan förstärka CNS-depression som framkallas av andra CNS-depressiva läkemedel. Alla patienter som får anestesi och potenta CNS-depressiva läkemedel eller uppvisar symtom på CNS-depression bör övervakas noggrant med kontinuerlig pulsoximetri.

Samtidig användning av metoklopramid och andra neuroleptika kan leda till en ökning av extrapyramidala symtom och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Använd med försiktighet hos patienter med epilepsi (eller en anamnes på epilepsi) och tillstånd som predisponerar för epilepsi eller kramper.

Hjärta-kärl

Lindrig till måttlig hypotoni och ibland (reflex)takykardi har observerats efter administrering av droperidol. Denna reaktion brukar avta spontant. Om hypotoni kvarstår bör man emellertid överväga risken för hypovolemi och administrera lämplig vätskeersättning.

Patienter som har, eller misstänks ha, följande riskfaktorer för hjärtarytmi ska bedömas noggrant före administrering av droperidol:

- signifikant hjärtsjukdom i anamnesen inklusive allvarlig ventrikulärrytmi, AV-block av grad II eller III, dysfunktion i sinusknutan, kronisk hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom och vänsterkammarrhypertrofi
- plötsligt dödsfall i familjeanamnesen
- njursvikt (särskilt vid kronisk dialys)
- signifikant kronisk obstruktiv lungsjukdom och andningssvikt
- riskfaktorer för elektrolytrubbningar hos patienter som tar laxerande medel, glukokortikoider, kaliumuttömmande diuretika, i samband med administrering av insulin i akuta fall, eller hos patienter med långvariga kräkningar och/eller långvarig diarré.

Hos patienter med risk för hjärtarytmi ska serumelektrolyter och kreatininnivåer bedömas och förekomsten av QT-förlängning uteslutas före administrering av droperidol.

Kontinuerlig pulsoximetri och kontinuerlig EKG ska utföras på patienter med identifierad eller misstänkt risk för ventrikulärrytmi och ska fortsätta under 30 minuter efter intravenös administrering av en singeldos.

Allmänt Försiktighet är nödvändig för att förhindra QT-förlängning när patienter tar läkemedel som troligen kan leda till elektrolytrubbning (hypokalemi och/eller hypomagnesemi), t.ex. kaliumuttömmande diuretika, laxerande medel och glukokortikoider.

Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymerna (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller båda kan minska droperidols metaboliseringshastighet och förlänga dess farmakologiska effekt. Således bör försiktighet iaktas om droperidol ges samtidigt med starka CYP1A2- och CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Patienter som har, eller som misstänks ha, en anamnes på alkoholmissbruk eller som nyligen haft ett högt alkoholintag, ska bedömas noggrant före administrering av droperidol.

Vid oförklarlig hypertermi är det viktigt att avbryta behandlingen eftersom hypertermi kan vara ett av symtomen vid malignt syndrom som rapporterats med neuroleptika.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid användning av antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla eventuella riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Droperidol Sintetica och förebyggande åtgärder sättas in.

Dosen ska minskas för äldre (över 65 år) och för personer med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerat för samtidig användning

Läkemedel som är kända för att orsaka *torsades de pointes* genom QT-förlängning ska inte administreras samtidigt med droperidol. Exempel på dessa är:

- Klass IA-antiarytmika, t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid
- Klass III-antiarytmika, t.ex. amiodaron, sotalol
- makrolidantibiotika, t.ex. azitromycin, erytromycin, klaritromycin
- fluorokinolonantibiotika, t.ex. sparfloxacin
- antihistaminer, t.ex. astemizol, terfenadin
- antidepressiva läkemedel (t.ex. amitriptylin)
- vissa tetracykliska antidepressiva medel (t.ex. maprotilin)
- vissa antipsykotiska läkemedel, t.ex. amisulprid, klorpromazin, haloperidol, melperon, fentiaziner, pimozid, tioridazin, sulpirid, sertindol, tiaprid)
- SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) (t.ex. fluoxetin, sertralin, fluvoxamin)
- antimalarialäkemedel, t.ex. klorokin, halofantrin

- cisaprid, domperidon, metadon, pentamidin, takrolimus, tamoxifen och vinkamin.

Samtidig användning av läkemedel som inducerar extrapyramidala symtom, t.ex. metoklopramid och andra neuroleptika, kan leda till ökad förekomst av dessa symtom och bör därför undvikas.

Konsumtion av alkoholhaltiga drycker och läkemedel bör undvikas.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning.

Försiktighet är nödvändig när droperidol används tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet.

För att minska risken för QT-förlängning är försiktighet nödvändig när patienter tar läkemedel som sannolikt kan leda till elektrolytrubbning (hypokalemi och/eller hypomagnesemi), t.ex. kaliumuttömmande diuretika, laxerande medel och glukokortikoider.

Droperidol kan potentiella effekten av sedativa läkemedel (barbiturater, bensodiazepiner, morfinderivat). Detsamma gäller blodtryckssänkande läkemedel, så att ortostatisk hypotoni kan uppstå. Liksom andra sedativa läkemedel kan droperidol potentiella andningsdepression orsakad av opioider.

Eftersom droperidol blockerar dopaminreceptorer kan det hämma effekten av dopaminagonister, t.ex. bromokriptin, lisurid och L-dopa.

Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymerna (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller båda kan minska droperidols metaboliseringshastighet och förlänga dess farmakologiska effekt. Således bör försiktighet iakttas om droperidol ges samtidigt som CYP1A2-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, tiklopidin), CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, verapamil) eller båda (t.ex. cimetidin, mibefradil).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En begränsad mängd kliniska data har inte visat någon ökad risk för missbildning.

Droperidol har inte visat sig vara teratogent på råttor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller effekter på graviditet och embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling.

Hos nyfödda barn till mödrar som fått långvarig behandling och höga doser av neuroleptika har tillfälliga neurologiska störningar av extrapyramidal natur beskrivits.

I praktiken, som en försiktighetsåtgärd, föredras att inte administrera droperidol under graviditet. Om administrering av läkemedlet är nödvändig sent under graviditeten rekommenderas övervakning av det nyfödda spädbarnets neurologiska funktioner.

Amning

Det är känt att andra neuroleptika av butyrofenontyp utsöndras i bröstmjolk. Behandling med droperidol ska begränsas till en singeldos. Upprepad administrering rekommenderas inte.

Fertilitet

Inga effekter av droperidol på fertilitet har setts i studier utförda på han- och honråttor (se avsnitt 5.3). Den kliniska effekten av droperidol på fertilitet har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Droperidol har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör inte framföra fordon eller använda maskiner under 24 timmar efter administrering av droperidol.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna under klinisk erfarenhet är fall av dåsighet och sedering. Dessutom har mindre frekventa rapporter om hypotoni, hjärtarytmier, neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och symtom förknippade med NMS samt rörelsestörningar som dyskinesier, samt fall av ångest eller agitation uppkommit.

Klassificering av organsystem	Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Bloddyskrasi	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, överkänslighet		
Metabolism och nutrition					Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon
Psykiatriska tillstånd		Ångest, rastlöshet/akatisi	Förvirringstillstånd, agitation	Dysfori	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Dystoni, okulogyration		Extrapyramidala symtom, kramper, skakningar	Epileptiska anfall, Parkinsons sjukdom, psykomotorisk hyperaktivitet, koma
Hjärtat		Takykardi, yrsel	Hjärtarytmier, inklusive ventrikulärritmier	Hjärtstillestånd, torsades de pointes, QT-förlängning på EKG	
Blodkärl	Hypotoni				Synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Bronkospasm, laryngospasm
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Malignt neuroleptiskt syndrom (NMS)	Plötsligt dödsfall	

Symtom som eventuellt har samband med NMS har ibland rapporterats, dvs. förändringar av kroppstemperatur, stelhet och feber. En ändring av mental status med förvirring eller agitation och förändrad medvetandegrad har observerats. Autonom instabilitet kan manifesteras som takykardi, fluktuerande blodtryck, överdriven svettning/salivering och skakningar. I extrema fall kan NMS leda till koma eller njurproblem och/eller hepatobiliära problem.

Enstaka fall av amenorré, galaktorré, gynecomasti, hyperprolaktinemi, oligomenorré och neonatalt utsättningssyndrom har associerats med långvarig exponering vid psykiatriska indikationer.

Fall av venös tromboemboli, inklusive fall av lungemboli och djup ventrombos har rapporterats med antipsykotiska läkemedel – ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av droperidol manifesteras som en förlängning av dess farmakologiska effekter.

Symtom på oavsiktlig överdosering är avflackning med övergång till sömn, ibland i samband med sänkt blodtryck.

Vid högre doser eller hos känsliga patienter kan extrapyramidala symtom uppkomma (salivering, avvikande rörelser, ibland muskelstelhet). Kramper kan förekomma vid toxiska doser.

Förlängning av QT-intervall, ventrikelarytmier och plötsligt dödsfall har rapporterats i sällsynta fall.

Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot. Om extrapyramidala symtom uppkommer ska dock ett antikolinergikum administreras.

Patienter som har fått en överdos av droperidol ska övervakas noggrant för tecken på förlängning av QT-intervallet.

Faktorer som predisponerar för uppkomst av *torsades de pointes*, t.ex. elektrolytrubbningar (speciellt hypokalemi eller hypomagnesemi) och bradykardi ska beaktas.

Uttalad hypotoni ska behandlas med intravenös vätsketillförsel och andra lämpliga åtgärder. Säkerställ fria luftvägar och tillräcklig syresättning, en orofaryngeal luftväg eller endotrakealtub kan vara indicerade.

Patienten ska övervakas noggrant under 24 timmar eller längre vid behov och kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Butyrofenonderivat. ATC-kod: N05AD08.

Verkningsmekanism

Droperidol är ett neuroleptikum som tillhör butyrofenongruppen. Dess farmakologiska profil kännetecknas huvudsakligen av dopaminblockerande och svaga α_1 -adrenolytiska effekter. Droperidol saknar antikolinerg aktivitet och antihistaminaktivitet.

Droperidols hämmande effekt på dopaminerga receptorer i kemotriggerzonen i area postrema ger det en kraftig antiemetisk effekt som är särskilt användbar för förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar och/eller illamående och kräkningar som orsakats av opioidanalgetika.

Farmakodynamiska effekter

Vid en dos på 0,15 mg/kg inducerar droperidol ett fall av genomsnittligt blodtryck (MBP) på grund av en minskning av hjärtminutvolymen i en första fas och därefter på grund av en minskning av preload. Dessa förändringar inträffar oberoende av en eventuell förändring av myokardiell kontraktilitet eller kärllmotstånd. Droperidol påverkar inte myokardiell kontraktilitet eller hjärtfrekvens och har därför ingen negativ inotrop effekt. Dess svaga α_1 -adrenerga blockad kan orsaka en måttlig hypotoni och minskat perifert kärllmotstånd och kan minska pulmonellt arteriellt tryck (särskilt om det är onormalt högt). Det kan även minska förekomsten av adrenalinutlöst arytm, men det förhindrar inte andra former av hjärtarytm.

Klinisk effekt och säkerhet

PONV

I en systematisk genomgång av 222 studier om förebyggande av PONV minskade risken för PONV jämfört med placebo med RR (95 %-konfidensintervall) 0,65 (0,60-0,71) för illamående, 0,65 (0,61-0,70) för kräkningar och med 0,62 (0,58-0,67) för illamående och kräkningar tillsammans.

I en kombinerad analys av 2 061 PONV-patienter med hög risk var 1,25 mg droperidol effektivare än 4 mg ondansetron eller 0,625 mg droperidol när det gällde att förebygga illamående ($p < 0,05$; avsaknad av illamående 43 %, 29 % respektive 29 %), att förebygga kräkningar (fullständigt svar 0-24 timmar 56 %, 53 %, 48 %) och att minska behovet av räddningsmedicin (26 %, 34 %, 32 %).

Monoterapi

I en metaanalys undersöktes data från 74 kliniska prövningar med 5 351 patienter som fick 24 olika droperidolbehandlingar och 3 372 patienter som fick placebo eller ingen behandling. Förekomsten av tidig (0-6 timmar) och sen PONV (0-24 timmar) hos vuxna och barn analyserades (se tabell).

Tidiga och sena resultat efter droperidol jämfört med placebo eller ingen behandling.

De angivna procentalen avser förekomsten av illamående eller kräkningar.

Parameter		Droperidol Genomsnitt (intervall) i %	Placebo/ingen behandling Genomsnitt (intervall) i %
Tidigt resultat (0-6 timmar)	Illamående	16 (3-41)	33 (15-80)
	Kräkningar	14 (0-56)	29 (6-86)
Sent resultat (0-24 timmar)	Illamående	45 (1-86)	58 (11-96)
	Kräkningar	28 (4-83)	46 (12-97)

Droperidol var effektivare än placebo eller ingen behandling för att förebygga PONV hos vuxna och barn.

Kombinationsterapi

I en randomiserad studie på 4123 patienter utvärderades effektiviteten av enskilda och kombinerade antiemetiska interventioner hos patienter med hög risk för PONV. Behandlingen omfattade 1,25 mg droperidol eller inget droperidol, 4 mg ondansetron eller inget ondansetron, 4 mg dexametason eller inget dexametason.

Tillägg av ytterligare antiemetika minskade förekomsten av PONV motsvarande en minskning av den relativa risken för illamående och kräkningar med cirka 26 % för varje ytterligare antiemetika. Alla antiemetika som testades var lika effektiva.

PCA

En systematisk genomgång av 14 studier med 1117 patienter som fick PCA genomfördes.

Droperidol användes i 6 fall med ett dosintervall på 0,017-0,17 mg/mg morfin; 0,017-0,33 mg/bolus. Förekomsten av någon emetisk episod hos patienter som fick placebo var 66 % jämfört med 30 % hos patienter som fick droperidol.

QTc

I en placebokontrollerad studie identifierade behandling med droperidol en QT-intervallförlängning vid 3-6 min efter administrering av 0,625 och 1,25 mg droperidol (15 ± 40 respektive 22 ± 41 ms), men dessa förändringar skiljde sig inte signifikant från de som observerades med placebo (12 ± 35 ms). Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo i antalet patienter med mer än 10 % QTc-förlängning. En andra studie med 0,75 mg intravenöst droperidol och 4 mg ondansetron identifierade en signifikant förlängning av QTc-intervallet (17 ± 9 ms droperidol, 20 ± 13 ms ondansetron), där QTc-intervallet var signifikant lägre efter den 90:e minuten.

En studie som undersökte kombinationen av ondansetron (4 mg) och droperidol (1 mg) visade att båda läkemedlen ökade QTc-intervallet separat (17 ± 10 ms ondansetron, 25 ± 8 ms droperidol) men att det inte fanns någon additiv effekt när de gavs tillsammans (28 ± 10 ms).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Effekten av en intravenös singeldos börjar 2-3 minuter efter administrering. De lugnande och sederande effekterna tenderar att kvarstå i 2-4 timmar, även om vakenheten kan påverkas i upp till 12 timmar.

Distribution

Efter intravenös administrering sjunker plasmakoncentrationerna snabbt under de första 15 minuterna; detta är metabolismoberoende omfördelning av läkemedlet. Proteinbindningen i plasma uppgår till 85-90 %. Distributionsvolymen är cirka 1,5 l/kg

Metabolism

Droperidol metaboliseras i stor utsträckning i levern och genomgår oxidation, dealkylering, demetylering och hydroxylering av cytokrom P450-isoenzymerna 1A2 och 3A4 och i mindre utsträckning av 2C19. Metaboliterna saknar neuroleptisk aktivitet.

Eliminering

Eliminering sker huvudsakligen genom metabolism, 75 % utsöndras via njurarna. Endast 1 % av den aktiva substansen utsöndras oförändrad i urin och 11 % i faeces. Plasmaclearance är 0,8 (0,4-1,8) l/min. Elimineringshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) är 134 ± 13 min.

Läkemedelsinteraktioner

En studie där ondansetron (4 mg) och droperidol (1 mg) kombinerades visade att det vid samtidig administrering inte fanns någon farmakokinetisk interaktion mellan de två läkemedlen.

Pediatrisk population

I en studie på 12 barn (i åldern 3,5 till 12 år) rapporterades värden för distributionsvolym och clearance vara lägre än de som återfanns hos den vuxna populationen ($0,58 \pm 0,29$ l/kg respektive $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min) och minskade parallellt. Elimineringshalveringstiden ($101,5 \pm 26,4$ min) liknade den som sågs hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier av toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet. En studie av oral droperidol på råttor visa de ingen försämring av fertiliteten hos hanar eller honor vid upp till 20 gånger den maximala dosen för människor.

Elektrofysiologiska studier *in vitro* and *in vivo* indikerar en övergripande risk att droperidol förlänger QT-intervallet hos människa.

Hos människa är den fria maximala plasmakoncentrationen cirka 4 gånger högre till 25 gånger lägre än droperidolkoncentrationerna som påverkar de resultatmått som undersöktes i de olika testsystemen *in vitro* and *in vivo* och som användes för att bedöma påverkan av detta läkemedel på hjärtrepolarisering. Plasmanivåerna sjunker med ungefär en storleksordning under de första tjugo minuterna efter administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

(S)-mjölksyra (även för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibel med barbiturater. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 3 år.

Efter öppning: Används omedelbart.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabiliteten av 5 mg droperidol med 100 mg morfinsulfat i 50 ml 0,9 % natriumklorid i plastsprutor har visats i upp till 14 dagar vid både 25 °C och 2-8 °C. Av mikrobiologiska skäl bör den spädda produkten användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande. Normalt ska förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade glasampuller som innehåller 2,5 ml injektionsvätska, lösning i förpackningar om 10 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Lösningen ska kontrolleras visuellt före användning. Endast klar, färglös lösning fri från synliga partiklar ska användas.

För användning i PCA: Dra upp Droperidol Sintetica och morfin i en spruta och färdigställ volymen med 0,9 % natriumklorid injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11

48155 Münster

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40484

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2023