

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dehydrobenzperidol 2,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 2,5 mg droperidolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natriumia < 23 mg/ml (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Tämän droperidolia sisältävän injektionesteen pH on 3,0–3,8 ja sen osmolaliteetti on noin 300 mOsm/kg H₂O.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dehydrobenzperidol on tarkoitettu:

- leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisyyn ja hoitoon aikuisille, sekä toisen linjan vaihtoehtona lapsille (2–11-vuotiaat) ja nuorille (12–18-vuotiaat)
- morfiinin ja sen johdannaisten aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuispotilaille, jotka itse annostelevat kipulääkettä PCA-pumpulla leikkauksen jälkeen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisy ja hoito.

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

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

Potilaat, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta: 0,625 mg (0,25 ml)

Pediatriset potilaat

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

Alle 2-vuotiaat lapset: Ei suositella.

Droperidoliannos olisi mieluiten annettava 30 minuuttia ennen kirurgisen toimenpiteen arvioitua päättymisajankohtaa. Annos voidaan tarvittaessa uusia 6 tunnin välein.

Annos on määritettävä potilaskohtaisesti. Annoksen määrityksessä on huomioitava potilaan ikä, paino, muiden lääkevalmisteiden käyttö sekä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen tyyppi.

Morfiiin ja sen johdannaisten aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy aikuispotilailla, jotka itse annostelevat kipulääkettä PCA-pumpulla leikkauksen jälkeen.

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

Läkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta: Tietoa PCA-annostuksesta ei ole.

Pediatriset potilaat

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

Jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan kammioarytmian riski, on hänen tilaansa seurattava jatkuvalla pulssioksimetrialla 30 minuutin ajan jokaisen yksittäisen laskimonsisäisen annoksen jälkeen.

Antotapa

Laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Katso myös kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1.

4.3 Vasta-aiheet

Dehydrobenzperidol on vasta-aiheista 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, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5).
- joilla on hypokalemia tai hypomagneemia
- 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. Kaikkia anestesiapotilaita, joille annetaan tehokkaasti keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä tai joilla on keskushermostolaman oireita, on seurattava huolellisesti.

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

Valmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tai on ollut epilepsia, tai jos hänellä on jokin epilepsialle tai kouristuksille altistava sairaus.

Sydän ja verisuonisto

Droperidolin annon jälkeen on ilmennyt lievää tai kohtalaista hypotensiota, joskus myös (reflektorista) takykardiaa. Tämä vaikutus menee yleensä ohi itsestään. Jos hypotensio jostain syystä jatkuu, on hypovolemian mahdollisuus huomioitava ja sopiva nestekorvaushoito aloitettava.

Sellaisten potilaiden tila, joilla on tai joilla epäillään olevan jokin alla luetelluista sydämen rytmihäiriöiden riskitekijöistä, on arvioitava huolellisesti ennen droperidolin antoa

- aikaisempi merkittävä sydänsairaus, mukaan lukien vakava kammioarytmia, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sinussolmukkeeseen toimintahäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus ja vasemman sydänkammion hypertrofia
- suvussa esiintynyt äkkikuolema
- munuaisten vajaatoiminta (etenkin pitkäaikaisen dialyysihoidon yhteydessä)
- merkittävä krooninen keuhkohtaumatauti ja hengitysvajaus
- jokin elektrolyytihäiriöiden 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.

Jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan kammioarytmian riski, on hänen tilaansa seurattava jatkuvalla pulssioksimetrialla 30 minuutin ajan jokaisen yksittäisen laskimonsisäisen annoksen jälkeen.

Yleistä

QT-ajan pidentymisen ehkäisemiseksi on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka käyttävät elektrolyyttitasapainoa (hypokalemia ja/tai hypomagnesemia) mahdollisesti häiritseviä lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit, laksatiivit ja glukokortikoidit.

Sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP) CYP1A2:n, CYP3A4:n tai molempien aktiivisuutta estävät aineet voivat hidastaa droperidolin metabolanopeutta ja pidentää sen farmakologista vaikutusta. Siksi varovaisuuteen on syytä annosteltaessa droperidolia samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Sellaisten potilaiden tilaa, joilla on tai on aikaisemmin ollut alkoholiongelma tai epäillään alkoholiongelmaa tai jotka ovat viime aikoina käyttäneet runsaasti alkoholia, on arvioitava huolellisesti ennen droperidolin käyttöä.

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

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Dehydrobenzperidol-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Annosta on pienennettävä iäkkäille potilaille sekä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Läkkeet, 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
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet
- makrolidiantibiootit
- fluorokinoloniantibiootit
- antihistamiinit

- tietyt psykoosilääkkeet
- malarialääkkeet
- sisapridi, domperidoni, metadoni, pentamidiini.

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

QT-ajan pidentymisen riskin pienentämiseksi on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka saavat elektrolyyttitasapainoa (hypokalemia ja/tai hypomagnesemia) mahdollisesti häiritseviä lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit, laksatiivit ja glukokortikoidit.

Droperidoli voi voimistaa rauhoittavien lääkkeiden, kuten barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja morfiinijohdannain, vaikutusta. Sama koskee verenpainelääkkeitä, jolloin droperidolin anto voi johtaa ortostaattiseen hypotensioon.

Kuten muutkin rauhoittavat lääkkeet, 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 aktiivisuutta estävät aineet voivat hidastaa droperidolin metabolanopeutta ja pidentää sen farmakologista vaikutusta. Varovaisuuteen on siis syytä, jos droperidolia annetaan samanaikaisesti CYP1A2:n estäjien, CYP3A4:n estäjien tai näiden molempien entsyymien estäjien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vähäiset kliiniset tiedot eivät ole osoittaneet epämuodostumia aiheuttavan 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 ekstrapyramidaalityyppisiä häiriöitä tapauksissa, joissa äidit olivat saaneet pitkäaikaista neuroleptihoitoa suurilla annoksilla. Käytännössä varmuuden vuoksi droperidolia ei tulisi käyttää raskauden aikana. Raskauden loppuvaiheessa, jos käyttö on välttämätöntä, vastasyntyneen neurologisia toimintoja suositellaan seuraamaan.

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 koneiden käyttökykyyn

Dehydrobenzperidolilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden on vältettävä autolla ajoa ja koneiden käyttöä 24 tunnin ajan droperidolin annon jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisessä käytössä yleisimmin raportoituja 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.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100– < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000– < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000– < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/1 0000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				Veren dyskrasiat	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, angio-neuroottinen edeema, yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitus					Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, levottomuus/akatisia	Sekavuustilat, agitaatio	Dysforia	Hallusinaatiot
Hermosto	Uneliaisuus	Dystonia, silmien kiertoliikkeet (okulogyraatio)		Ekstrapyramidaalioireet, kouristukset, vapina	Epileptiset kohtaukset, Parkinsonin tauti
Sydän		Takykardia, huimaus	Sydämen rytmihäiriöt, mukaan lukien kammio-arytmiat	Sydämenpysähdys, kääntyvien kärkien takykardia (<i>torsades de pointes</i>), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä	
Verisuonisto	Hypotensio				Pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Bronkospasmi, laryngospasmi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Neuroleptioireyhtymä (NMS)	Äkkikuolema	

Neuroleptioireyhtymään mahdollisesti liittyviä oireita, kuten ruumiinlämmön vaihtelu, jäykkyys ja kuume, on ajoittain raportoitu. Myös mielialan muutoksia, kuten sekavuustiloja tai agitaatiota ja tajunnantason vaihtelua, on todettu. Autonomiseen hermostoon liittyvät häiriötilat voivat ilmetä takykardiana, verenpaineen vaihteluna, voimakkaana hikoiluna/syljenerityksenä ja vapinana. Äärimmäisissä tapauksissa NMS-oireyhtymä voi johtaa koomaan tai munuaisten ja/tai maksan ja sapen häiriöihin.

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

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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 yliannostusoireet ilmenevät lääkeaineen farmakologisten vaikutusten korostumisena.

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

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

Harvoja tapauksia, joissa on ilmennyt QT-ajan pitenemistä, kammioarytmiaa sekä äkkikuolemia, on raportoitu.

Hoito

Droperidolille ei tunneta spesifistä vasta-ainetta, mutta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon pitää antaa antikolinergeja.

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

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

Voimakasta hypotensiota on hoidettava lisäämällä kiertävän nesteen määrää sekä muilla asianmukaisilla toimenpiteillä. 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

Droperidoli on butyrofenoneihin kuuluva neurolepti. Sen farmakologisen profiilin pääpiirteitä ovat dopamiinialpaus 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 ja oksentelun ehkäisemisessä ja hoidossa.

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 pienenemiseen ja mahdollisesti keuhkovaltimopaineen alenemiseen (etenkin jos paine on ollut poikkeuksellisen korkea). Droperidoli saattaa myös vähentää adrenaliinin aiheuttamia rytmihäiriöitä, mutta se ei estä muuntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä.

0,2 mg/kg droperidoliannoksella on spesifinen sydämen rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus, sillä se vaikuttaa sydänlihaksen supistumiskykyyn (refraktaariajan pidentyminen) ja alentaa verenpainetta.

Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin pieniannoksiseen droperidolihoitoon liittyviä QTc-muutoksia, kun droperidolia käytettiin postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon. Toinen tutkimuksista oli lumekontrolloitu (annokset 0,625 mg ja 1,25 mg laskimoon) ja toisessa tutkimuksessa droperidolia verrattiin toiseen vaikuttavaan aineeseen (annos 0,75 mg laskimoon). Molemmat tutkimukset tehtiin yleisanestesiatilanteissa. Näissä tutkimuksissa havaittiin QT-ajan pidentymistä 3–6 minuutin kuluttua 0,625 mg:n (15 ± 40 ms) ja 1,25 mg:n (22 ± 41 ms) droperidoliannosten käytön jälkeen. Nämä muutokset eivät eronneet merkittävästi lumeryhmän keittosuolaliuoksella havaituista muutoksista (12 ± 35 ms). Droperidoli- ja keittosuolaryhmissä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden määrässä, joiden QTc-ajan pidentyminen oli yli 10 % lähtötilanteesta. Leikkauksenjälkeistä QTc-ajan pidentymistä ei voitu osoittaa droperidolin aiheuttamaksi.

Ektooppista rytmiä ei havaittu EKG-käyrissä eikä 12-kytkentäisissä mittauksissa perioperatiivisen jakson aikana. Vaikuttavia aineita vertailevassa tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin 0,75 mg droperidolia laskimoon, havaittiin merkittävää QTc-ajan pidentymistä droperidoliryhmässä (korkeintaan 17 ± 9 ms kahden minuutin kuluttua droperidoli-injektiosta verrattuna ennen hoitoa mitattuun QTc-aikaan). QTc-aika lyheni huomattavasti 90 minuutin jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Yhden laskimoon annetun annoksen vaikutus tulee näkyviin 2–3 minuutin kuluttua sen annosta. Rauhoittava ja sedatiivinen vaikutus kestää yleensä 2–4 tuntia, mutta lääke voi vaikuttaa potilaan vireyteen jopa 12 tunnin ajan.

Jakautuminen

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

Metabolia

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

Eliminaatio

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

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 pienuivät samassa suhteessa. Eliminaation puolintumisaika ($101,5 \pm 26,4$ min) oli samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Elektrofysiologiset *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että droperidolin käytössä ihmisille on olemassa riski QT-ajan pidentymiselle.

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Valmisteesta ei todennäköisesti aiheudu riskiä ympäristölle, kun sitä käytetään potilaille lääkärin määräyksen mukaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Viinihappo
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Laimennettuna: Droperidolin ja morfiinisulfaatin yhteensopivuus (14 vrk, huoneenlämmössä) on osoitettu muoviruiskuissa, 0,9 % natriumkloridiliuoksessa. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun ja avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu, kullanuskea ampulli, joka sisältää 1 ml:n injektionestettä. Ampullit on pakattu 10 ampullin pahvipakkauksiin.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkastettava ennen käyttöä ja sen saa käyttää vain, jos liuos on kirkas ja väritön eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Substipharm
24 rue Erlanger
75016 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22439

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.02.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dehydrobenzperidol 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 milliliter injektionsvätska innehåller 2,5 mg droperidol.

Hjälpämne med känd effekt: natrium < 23 mg/ml (se avsnitt 4.4 för ytterligare information).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

pH-värdet för denna injektionsvätska innehållande droperidol är 3,0–3,8 och osmolaliteten är cirka 300 mOsm/kg H₂O.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dehydrobenzperidol är avsett för:

- 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–1,25 mg (0,25–0,5 ml).

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

Patienter med nedsatt njur-/leverfunktion: 0,625 mg (0,25 ml)

Pediatrisk population

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

Barn under 2 år: rekommenderas inte.

Administrering av droperidol rekommenderas 30 minuter före det förväntade operationsslutet. Upprepade doser kan ges var 6:e timme vid behov.

Dosen ska anpassas individuellt. De faktorer som ska tas i beaktande här inkluderar ålder, kroppsvikt, användning av andra läkemedel, anestesityp och operationstyp.

Förebyggande av illamående och kräkningar som orsakats av morfin och morfinderivat under postoperativ patientstyrd smärtlindring (PCA)

Vuxna: 15–50 mikrogram droperidol/1 mg morfin, upp till en maximal daglig dos på 5 mg droperidol.

Äldre patienter (över 65 år) och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion: inga data för PCA finns tillgängliga.

Pediatrik population

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

Kontinuerlig pulsoximetri ska utföras på patienter med identifierad eller misstänkt risk för ventrikelarytmi och ska fortsätta under 30 minuter efter en enskild i.v. administrering.

Administreringssätt

För intravenös användning.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Se även avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1.

4.3 Kontraindikationer

Dehydrobenzperidol 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 ($QT_c > 450$ ms hos kvinnor och > 440 ms 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 förlänga 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
- svår 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 ska övervakas noggrant.

Samtidig användning av metoklopramid och andra antipsykotika kan leda till extrapyramidala symtom och därför ska dessa kombinationer undvikas (se avsnitt 4.5).

Används med försiktighet till 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 hypotonin 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 ventrikulärytmi, AV-block av grad II eller III, dysfunktion i sinusknutan, kongestiv hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom och vänsterkammarmhypertrofi
- plötsligt dödsfall i familjeanamnesen
- njursvikt (särskilt vid kronisk dialys)
- signifikant kronisk obstruktiv lungsjukdom och andningssvikt
- riskfaktorer för elektrolytrubbningar för 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 ska utföras på patienter med identifierad eller misstänkt risk för ventrikulärytmi och ska fortsätta under 30 minuter efter en enskild i.v. administrering.

Allmänt

Försiktighet är nödvändig för att förhindra QT-förlängning hos patienter som tar läkemedel som eventuellt 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 med droperidol eftersom detta kan vara tecken på neuroleptiskt 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 Dehydrobenzperidol och förebyggande åtgärder sättas in.

Dosen ska minskas för äldre patienter och för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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. Sådana läkemedel är till exempel:

- klass IA-antiarytmika
- klass III-antiarytmika
- makrolidantibiotika
- fluorokinolonantibiotika
- antihistaminer
- vissa antipsykotiska läkemedel

- antimalarialäkemedel
- cisaprid, domperidon, metadon, pentamidin.

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

Konsumtion av alkoholhaltiga drycker och läkemedel bör undvikas.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning.

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

Droperidol kan potentiella effekten av sedativa, såsom barbiturater, bensodiazepiner och morfinderivat. Detsamma gäller blodtryckssänkande läkemedel, så att ortostatisk hypotoni kan uppstå då droperidol administreras.

Liksom andra sedativa kan droperidol potentiella andningsdepression orsakad av opioder.

Eftersom droperidol blockerar dopaminreceptorer kan det hämma effekten av dopaminagonister, såsom 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, CYP3A4-hämmare eller båda.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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, bör droperidol inte användas under graviditet. Sent under graviditeten, om administrering av läkemedlet är nödvändig, 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 enstaka administrering. Upprepad administrering rekommenderas inte.

Fertilitet

Inga effekter 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

Dehydrobenzperidol 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, rörelsestörningar (såsom dyskinesi) samt ångest eller agitation uppkommit.

Klassificering av organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta ≥ 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Bloddyskrasi	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angio-neurotiskt ödem, överkänslighet		
Metabolism och nutrition					Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon
Psyksiska störningar		Ångest, rastlöshet/akatisi	Förvirrings-tillstånd, agitation	Dysfori	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Dystoni, okulogyration		Extra-pyramidala störningar, kramper, skakningar	Epileptiska anfall, Parkinsons sjukdom
Hjärtat		Takykardi, yrsel	Hjärtarytmier, inklusive ventrikel-arytmier	Hjärtstillestånd, <i>torsades de pointes</i> , QT-förlängning på EKG	
Blodkärl	Hypotoni				Svimning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Bronkospasm, laryngospasm
Hud och subkutan vävnad			Utslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Neuroleptiskt malignt 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, gynekomasti, hyperprolaktinemi, oligomenorré och neonatalt utsättningssyndrom har associerats med långvarig exponering vid psykiatriska indikationer.

Fall av venös tromboembolism, 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

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

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

Fall med förlängning av QT-intervall, ventrikelarytmier och plötsligt dödsfall har rapporterats i sällsynta fall.

Behandling

Ingen specifik antidot är känd. Om extrapyramidala reaktioner uppkommer ska 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 *torsades de pointes*, t.ex. elektrolyttrubbningar (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 svalgtub eller endotrakealtub kan vara indicerade.

Patienten ska övervakas noggrant under minst 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

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.

Vid en dos på 0,15 mg/kg droperidol induceras 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 kärlmotstånd. 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 kärlmotstånd 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.

Droperidol har en specifik antiarytmisk effekt vid en dos på 0,2 mg/kg genom en effekt på myokardiell kontraktilitet (förlängning av refraktärperioden) och en sänkning av blodtrycket.

Två studier (en placebokontrollerad och en jämförande aktiv behandlingskontrollerad) som utfördes med generell anestesi och utformades för att bättre identifiera QTc-förändringar associerade med behandling av postoperativt illamående och kräkningar genom en liten dos av droperidol (0,625 mg och 1,25 mg intravenöst respektive 0,75 mg intravenöst) identifierade en förlängning av QT-intervall vid 3–6 minuter efter administrering av 0,625 mg (15 ± 40 ms) och 1,25 mg (22 ± 41 ms) droperidol, men dessa förändringar skiljde sig inte signifikant från den som påvisades med koksaltlösning (12 ± 35 ms). Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i droperidol- och koksaltgrupperna i antalet patienter med en QTc-förlängning på mer än 10 % jämfört med baslinjen. Det fanns inga tecken på droperidolinducerad QTc-förlängning efter operation.

Inga ektopiska hjärtslag rapporterades från EKG-avläsningar eller 12-avledningsavläsningar under den perioperativa perioden. Den jämförande studien med aktiv behandling med 0,75 mg droperidol intravenöst identifierade en signifikant förlängning av QTc-intervallet (maximalt 17 ± 9 ms vid den andra minuten efter droperidolinjektion jämfört med QTc-mätning före behandling) med signifikant kortare QTc-intervall efter den 90:e minuten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Effekten av en enstaka intravenös dos sätter in 2 till 3 minuter efter administrering. De lugnande och sedativa effekterna tenderar att kvarstå i 2 till 4 timmar men vakenheten kan påverkas i upp till 12 timmar.

Distribution

Efter intravenös administrering faller plasmakoncentrationerna snabbt under de första 15 minuterna; detta är en metabolismoberoende, redistribution av läkemedlet. Proteinbindningen i plasma är 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 feces. Plasmaclearance är 0,8 (0,4-1,8) l/min. Elimineringshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) är 134 ± 13 min.

Pediatrik 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 och respektive $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min) och minskade parallellt. Elimineringshalveringstiden ($101,5 \pm 26,4$ min) liknande den som sågs hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

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

Hos människa är den fria maximala plasmakoncentrationen beräknad cirka 4 gånger högre till 25 gånger lägre än droperidolkoncentrationerna som påverkar de resultatmått som undersöktes i de olika testsystemen *in vitro* och *in vivo* och som användes för att bedöma påverkan av detta läkemedel på hjärtrepolarisering. Plasmanivåer faller med cirka en storleksordning under de första 20 minuterna efter administrering.

Miljöriskbedömning

Det är inte troligt att detta läkemedel utgör en miljörisk vid förskriften användning till patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Vinsyra
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibelt med barbiturater. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 3 år.

Efter första öppnandet: För omedelbar användning.

Efter spädning: Kompatibilitet mellan droperidol och morfinsulfat i 0,9 % natriumklorid (14 dagar i rumstemperatur) har påvisats i plastsprutor. Ur mikrobiologisk synvinkel ska det spädda läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden

före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning och efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade ampuller av typ I-glas innehållande 1 ml injektionsvätska, lösning. I kartonger med 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara och färglösa lösningar som är fria från synliga partiklar ska användas.

För användning i PCA: Dra upp droperidol 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

Substipharm
24 rue Erlanger
75016 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22439

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.10.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 25.02.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.10.2023