

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dridol 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 milliliter lösning innehåller 2,5 mg droperidol.

Hjälpämne med känd effekt: natrium < 23 mg per ml (se avsnitt 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 i droperidol injektionsvätska, lösning är 3,0-3,8 och osmolariteten är cirka 300 milliosmol/kg vatten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dridol 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 till 1,25 mg (0,25 till 0,5 ml).

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

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

Pediatrisk population

Barn (2-11 år) och ungdomar (12-18 år): 10 till 50 mikrogram/kg (upp till 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 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 data för PCA finns tillgängliga.

Pediatrisk 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 ventrikulär arytm 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

Droperidol är kontraindicerat till 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 ($QT_c > 450$ msek hos kvinnor och > 440 msek hos män). Detta omfattar patienter med medfött långt QT-intervall, patienter som har en familjeanamnes på medförd 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 bör övervakas noggrant.

Samtidig användning av metoklopramid och andra neuroleptika kan leda till en ökning av extrapyramidala symtom och ska 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 ventrikulärrytmi, AV-block av grad II eller III, dysfunktion i sinusknutan, kronisk 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 ventrikulärrytmi och ska fortgå under 30 minuter efter en enskild i.v. administrering.

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 detta tecken 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 Dridol och förebyggande åtgärder sättas in.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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. Exempel inkluderar:

- 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 bör därför undvikas.

Konsumtion av alkoholhaltiga drycker och läkemedel bör undvikas.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning.

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

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

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

Substanter 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 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. 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

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 såsom dyskinesier, samt fall av 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			Anafylatisk reaktion, angio-neurotiskt ödem, överkänslighet		
Metabolism och nutrition					Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon
Psykiska 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	
Blodkärll	Hypotoni				Svimning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum					Bronkospasm, laryngospasm
Hud och subkutan vävnad			Utslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället			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 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Symtom på oavsiktlig överdoser är avflackning 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. 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

Droperidol är ett neuroleptikum som tillhör butyrofenongruppen. Dess farmakologiska profil kännetecknas huvudsakligen av dopaminblockerande och svaga $\alpha 1$ -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 $\alpha 1$ -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 hjärtarytmi.

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 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 och 1,25 mg droperidol (15 ± 40 respektive 22 ± 41 ms), 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 vara påverkad 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 cytochrom 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.

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 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 förskriven 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 en 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 förpackningar 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

56199

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-09-25/2022-06-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-22