

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Droperidol Carinopharm 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje milliliter lösning innehåller 2,5 mg droperidol.

Hjälpämne med känd effekt:

Natrium < 23 mg per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, fri från synliga partiklar.

Droperidol Carinopharm 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning har pH 3,3–3,8.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar 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 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

För intravenös användning. Administrera långsamt.

Förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Dosering

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

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

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

Pediatrik population

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

Barn (yngre än 2 år): rekommenderas inte.

Administreringsätt

Administrering av droperidol rekommenderas 30 minuter före det förväntade slutet av operationen.

Upprepade doser kan ges var sjätte timme vid behov.

Dosen ska anpassas individuellt. Faktorerna som ska tas i beaktande här omfattar ålder, kroppsvikt, användning av andra läkemedel, anestetiktyp och operationstyp.

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

Dosering

Vuxna: 15 till 50 mikrogram droperidol per mg morfin, upp till en maximal daglig dos på 5 mg droperidol.
Äldre (över 65 år), vid nedsatt njur-/leverfunktion: inga uppgifter för PCA finns tillgängliga.

Pediatrik population

Barn (0 till 11 år) och ungdomar (12 till 18 år): inte indicerade för PCA.

Administreringssätt

Kontinuerlig pulsoximetri ska utföras för patienter med identifierad eller misstänkt risk för ventrikulärrytmi och ska fortgå under 30 minuter efter en enskild intravenös administrering.

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 droperidol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- överkänslighet mot butyrofenoner
- känd eller misstänkt förlängning av QT-intervall ($QT_c > 450$ msec hos kvinnor och > 440 msec hos män) och detta omfattar patienter med medfött långt QT-intervall, patienter som har en familjeanamnes med medfödd QT-förlängning och patienter som får samtidig behandling med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5)
- hypokalemi eller hypomagnesemi
- bradykardi (< 55 slag 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. Varje patient som genomgår anestesi och får potenta CNS-depressiva läkemedel eller uppvisar symtom på CNS-depression bör övervakas noga.

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 till patienter med epilepsi (eller en anamnes med 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 lämplig vätskeersättning bör administreras.

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 grad II eller III, dysfunktion i sinusknutan, kronisk hjärtinsufficiens, ischemisk hjärtsjukdom och vänsterkammarhypertrofi
- plötsligt dödsfall i familjeanamnesen
- njursvikt (särskilt vid kronisk dialys)
- signifikant kronisk obstruktiv lungsjukdom och respirationsinsufficiens
- riskfaktorer för elektrolytstörningar för patienter som tar laxerande medel, glukokortikoider, kaliumuttömmande diuretika, vid administrering av insulin i akuta fall eller hos patienter med utdragna kräkningar och/eller utdragen diarré.

Patienter med risk för hjärtarytmi ska ha serumelektrolyter och kreatininnivåer bedömda och förekomsten av QT-förlängning uteslutas före administrering av droperidol.

Kontinuerlig pulsoximetri ska utföras för patienter med identifierad eller misstänkt risk för ventrikulärytmi och ska fortgå under 30 minuter efter en enstaka intravenös administrering.

Allmänt

Försiktighet är nödvändig för att förhindra QT-förlängning när patienter tar läkemedel som troligen kan påverka elektrolytbalansen (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. Därför bör försiktighet iaktas om droperidol ges samtidigt med potenta CYP1A2- och CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Patienter som har, eller som misstänks ha, en anamnes av alkoholmissbruk eller som nyligen haft en stor alkoholkonsumtion ska bedömas noga före administrering av droperidol.

Vid oförklarad hypertermi är det viktigt att avbryta behandlingen eftersom hypertermi kan vara ett av de ingående symtomen vid malignt syndrom som rapporterats för 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 Carinopharm och förebyggande åtgärder sättas in.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs 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-intervallsförlängning ska inte administreras samtidigt med droperidol. Exempel omfattar vissa antiarytmika, t.ex. klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid) och klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin, erytromycin, klaritromycin), fluorokinolonantibiotika (t.ex. sparfloracin), vissa antihistaminer (t.ex. astemizol, terfenadin), tricykliska antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin), vissa tetracykliska antidepressiva medel (t.ex. maprotilin), vissa antipsykotiska medel (t.ex. amisulprid, klorpromazin, haloperidol, melperon, fenotiaziner, pimozid, tioridazin, sulpirid, sertindol, tiaprid), selektiva serotoninåterupptagshämmare (t.ex. fluoxetin, sertralin, fluvoxamin), antimalarialäkemedel (t.ex. kinin, 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 iaktas vid samtidig användning

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

Droperidol kan potentiella effekten av sedativa (barbiturater, bensodiazepiner, morfinderivat). Detsamma gäller antihypertonimedel, så att ortostatisk hypotoni kan bli följd.

Liksom andra sedativa kan droperidol potentiella andningsdepression orsakad av opioder.

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

Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymerna (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller båda kan minska den hastighet med vilken droperidol metaboliseras och förlänga dess farmakologiska effekt. Därför bör försiktighet iaktas 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 för råttor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller effekter på graviditet och embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling.

Hos nyfödda med mödrar som genomgått långvarig behandling och fått höga doser av neuroleptika har tillfälliga neurologiska störningar av extrapyramidal natur beskrivits hos barnet.

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 bröstmjölk. 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 en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör inte köra bil eller använda maskiner under 24 timmar efter administrering av droperidol.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade händelserna under klinisk erfarenhet är fall av dåsighet och sedering. Dessutom har mindre frekventa rapporter om hypotoni, hjärtarytmier, malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

och symtom förknippade med NMS och rörelsestörningar, såsom dyskinesier, samt händelser av ångest eller agitation förekommit.

Organsystem	Vanliga ≥ 1 / 100 till < 1 / 10	Mindre vanliga ≥ 1 / 1 000 till < 1 / 100	Sällsynta ≥ 1 / 10 000 till < 1 / 1 000	Mycket sällsynta < 1 / 10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Bloddyskrasi	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, överkänslighet		
Metabolism och nutrition					Inadekvat antidiuretisk hormoninsöndring
Psykiska störningar		Ångest, rastlöshet/akatisi	Förvirrings-tillstånd, agitation	Dysfori	Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet	Dystoni, okulogyration		Extra-pyramidala symtom, kramper, skakningar	Epileptiska anfall, Parkinsons sjukdom, psykomotorisk hyperaktivitet, koma
Hjärtat		Takykardi, yrsel	Hjärtarytmier, inklusive ventrikulärytmier	Hjärtstillestånd <i>Torsade de pointes</i> , EKG: QT-förlängning	
Blodkärl	Hypotoni				Svimning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Bronkospasm, laryngospasm
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Malignt neuroleptika-syndrom (NMS)	Plötsligt dödsfall	

Symtom i 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, varierande blodtryck, överdriven svettning/salivering och skakningar. I extrema fall kan NMS leda till koma eller njur- och/eller hepatobiliära problem.

Enstaka fall av amenorré, galaktorré, gynekomasti, hyperprolaktinemi och oligomenorré har satts i samband 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av droperidol manifesterar sig som en förstärkning av de farmakologiska effekterna.

Symtom på oavsiktlig överdoser är avflackning med ökad sömnbenägenhet, ibland i samband med sänkt blodtryck.

I högre doser eller hos känsliga patienter kan extrapyramidala symtom uppträda (salivering, onormalt rörelsemönster och ibland muskelrigiditet). Kramper kan förekomma vid toxiska doser.

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

Behandling

Specifik antidot saknas. Vid extrapyramidala symtom ska antikolinergika administreras.

Patienter med en överdoser av droperidol ska övervakas noga för tecken på QT-förlängning.

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

Uttalad hypotoni ska behandlas med intravenös väsketillförsel och andra lämpliga åtgärder. Säkerställ fria luftvägar och tillräcklig syresättning, en orofaryngeal luftväg eller endotrakealslang kan vara lämplig.

Patienten ska övervakas noga under 24 timmar eller längre vid behov och kroppsvärme och tillräckligt vätskeintag ska bibehållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Butyrofenonderivat, ATC-kod: N05AD08

Droperidol är ett neuroleptikum som tillhör butyrofenongruppen. Den farmakologiska profilen karakteriseras huvudsakligen av dopaminblockerande och svaga α_1 -adrenolytiska effekter. Droperidol saknar antikolinerg aktivitet och antihistaminaktivitet.

Droperidols hämmande verkan på dopaminerga receptorer i kemotriggerzonen i area postrema ger det en kraftfull 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 i genomsnittligt blodtryck (MBP) på grund av en minskning av hjärtminutvolymen i en första fas och sedan 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 adrenalintlöst arytmier men det förhindrar inte andra former av hjärtarytmier.

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 förknippade 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 bland 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 2–3 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. 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 faeces. Plasmaclearance är 0,8 (0,4–1,8) l/min. Elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) 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 \cdot min) och minskade parallellt. Elimineringshalveringstiden ($101,5 \pm 26,4$ min) liknade den som sågs hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, carcinogenicitet 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 ovan cirka 4 gånger högre till 25 gånger lägre än droperidolkoncentrationerna som påverkar effektmåttan 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Vinsyra
Natriumhydroxid (för justering av pH)
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

Hållbarhet i obruten förpackning: 3 år

Används omedelbart efter första öppnandet.

Efter spädning: Kemisk stabilitet efter spädning med morfinsulfat i 0,9 % natriumkloridlösning har påvisats i 24 timmar vid 25 °C. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska det spädda läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande och spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna typ I-glasampuller innehållande 1 ml injektionsvätska, lösning, i förpackningar med 10 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Injektionsvätskan kan spädas med morfinsulfat i 0,9 % natriumkloridlösning.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47928

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2013-06-05
Datum för förnyat godkännande: 2018-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-01