

PRODUKTRESUMÉ

for

Dehydrobenzperidol 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
24663

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Dehydrobenzperidol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver milliliter af opløsningen indeholder 2,5 mg droperidol.

Hjælpestof: natrium < 23 mg pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

pH-værdien af droperidol injektionsvæsken er 3,0 – 3,8 og den har en osmolaritet på cirka 300 mosmol/kg vand.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos voksne.
- Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos børn og unge (ikke førstevalgsspræparat).
- Forebyggelse af morfinderivat-induceret kvalme og opkastning under postoperativ patientkontrolleret analgesi (PCA) hos voksne.

Visse forsigtighedsregler er nødvendige, når droperidol administreres: Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til intravenøs anvendelse.

Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV).

Voksne: 0,625-1,25 mg (0,25-0,5 ml).

Ældre: 0,625 mg (0,25 ml)

Nedsat nyre-/leverfunktion: 0,625 mg (0,25 ml)

Børn (over 2 år) og unge: 20-50 mikrogram/kg (op til maksimalt 1,25 mg).

Børn (under 2 år): Anbefales ikke.

Det anbefales at administrere droperidol 30 minutter før den forventede afslutning af operationen. Gentagne doser kan gives hver 6. time efter behov.

Doseringen bør tilpasses hvert individuelt tilfælde. Blandt de faktorer, som skal overvejes i denne forbindelse, er alder, kropsvægt, brug af anden medicin, anæstesiformen og arten af det kirurgiske indgreb.

Forebyggelse af morfinderivat-induceret kvalme og opkastning under postoperativ patientkontrolleret analgesi (PCA).

Voksne: 15-50 mikrogram droperidol pr. mg morfin, op til en maksimal daglig dosis på 5 mg droperidol.

Ældre, nedsat nyre- og leverfunktion: Der foreligger ingen data vedrørende PCA.

Børn (over 2 år) og unge: Ikke indiceret til PCA.

Kontinuerlig pulsoximetri skal udføres på patienter med identificeret eller formodet risiko for ventrikulær arytmi og skal fortsættes i 30 minutter efter en enkelt i.v. administration.

Vejledning om fortynding af præparatet før administration, se pkt. 6.6.

Se også pkt. 4.3, 4.4 og 5.1.

4.3 Kontraindikationer

Droperidol er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for droperidol eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Overfølsomhed over for butyrophenoner.
- Kendt eller formodet forlænget QT-interval ($QT_c > 450$ msek hos kvinder og > 440 msek hos mænd). Dette omfatter patienter med medfødt langt QT-interval, patienter i hvis familie medfødt langt QT-interval indgår i anamnesen og patienter, der behandles med medicin, som forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5);
- Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.
- Bradykardi (< 55 slag pr. minut);
- Samtidig behandling, som vides at medføre bradykardi.
- Fækromocytom.
- Komatøse tilstande.
- Parkinsons sygdom.
- Alvorlig depression.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Centralnervesystem

Droperidol kan forstærke CNS-depression forårsaget af andre CNS-deprimerende midler. Alle patienter, som skal i narkose og får stærke CNS-deprimerende lægemidler eller som udviser symptomer på CNS-depression, bør overvåges nøje.

Samtidig brug af metoclopramid og andre neuroleptika kan føre til en stigning i ekstrapyramidale symptomer og bør undgås (se pkt. 4.5).

Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi (eller epilepsi i anamnesen) og tilstande, som prædisponerer for epilepsi eller kramper.

Hjerte-kredsløb

Mild til moderat hypotension og undertiden (refleks) takykardi er blevet observeret efter administration af droperidol. Denne reaktion stilner sædvanligvis spontant af. Hvis hypotensionen dog varer ved, bør muligheden for hypovolæmi overvejes, og der bør gives tilstrækkelig væsketilskud.

Patienter, som har eller formodes at have følgende risikofaktorer for hjertearytmi, skal evalueres nøje forud for administration af droperidol:

- Signifikant hjertesygdom i anamnesen, herunder alvorlig ventrikulær arythmi, AV-blok II eller III, sinusknudedysfunktion, kongestivt hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom og venstre ventrikulær hypertrofi.
- Pludselig død i familieanamnesen.
- Nyresvigt (især ved kronisk dialyse).
- Signifikant kronisk obstruktiv lungesygdom og respirationsinsufficiens.
- Risikofaktorer for forstyrrelser i elektrolytbalancen, som ses hos patienter, der tager afføringsmidler, glucocorticoider, ikke-kaliumbesparende diuretika, ved behandling med insulin i akutte situationer eller hos patienter med længerevarende opkastninger og/eller diaré.

Patienter med risiko for hjerterythmi skal have serumelektrolyt- og kreatininniveauer evalueret og tilstedeværelsen af QT-forlængelse udelukket inden administration af droperidol. Kontinuerlig pulsoximetri skal udføres på patienter med identificeret eller formodet risiko for ventrikulær arythmi og skal fortsættes i 30 minutter efter en enkelt i.v. administration.

Generelt

For at undgå QT-forlængelse er det nødvendigt at udvise forsigtighed, når patienter tager medicin, som kan fremkalde forstyrrelser i elektrolytbalancen (hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi), f.eks. ikke-kaliumbesparende diuretika, afføringsmidler og glucocorticoider.

Stoffer, der hæmmer aktiviteten af cytochrom P450 isoenzymer (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge dele, kan nedsætte metaboliseringshastigheden af droperidol og forlænge dets farmakologiske virkning. Det tilrådes derfor, at der udvises forsigtighed, hvis droperidol gives samtidigt med stærke CYP1A2- og CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

Patienter, der har eller formodes at have alkoholmisbrug eller nyligt højt alkoholindtag, bør evalueres grundigt, før droperidol administreres.

I tilfælde af uforklaret hypertermi er det meget vigtigt, at behandlingen seponeres, da dette tegn kan være et af elementerne i et malignt syndrom, som er indberettet i forbindelse med neuroleptika.

Dosis skal reduceres hos ældre og patienter med nedsat nyre- og leverfunktion (se pkt. 4.2).

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 1 ml, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kontraindiceret ved samtidig brug

Lægemidler, der forlænger QTc-intervallet, bør ikke administreres samtidigt med droperidol. Det gælder bl.a. visse antiarytmika, såsom dem i klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid, procainamid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol); makrolidantibiotika (f.eks. azithromycin, erythromycin, clarithromycin), fluorquinolon-antibiotika (f.eks. sparfloxacin); visse antihistaminer (f.eks. astemizol, terfenadin); tricykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin); visse tetracykliske antidepressiva (f.eks. maprotilin); visse antipsykotika (f.eks. amisulprid, chlorpromazin, haloperidol, melperon, phenothiaziner, pimozid, sulpirid, sertindol, tiaprid); SSRI-præparater (f.eks. fluoxetin, sertralin, fluvoxamin); midler mod malaria (f.eks. quinin, chloroquin, halofantrin); cisaprid, pentamidin, tacrolimus, tamoxifen og vincamin.

Samtidig brug af lægemidler, som fremkalder ekstrapyramidale symptomer, f.eks. metoclopramid og andre neuroleptika, kan føre til øget forekomst af disse symptomer og bør derfor undgås.

Indtagelse af alkoholiske drikkevarer og lægemidler bør undgås.

Det tilrådes, at der udvises forsigtighed ved samtidig brug

For at undgå QT-forlængelse er det nødvendigt at udvise forsigtighed, når patienter tager medicin, som kan fremkalde forstyrrelser i elektrolytbalancen (hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi), f.eks. ikke-kaliumbesparende diuretika, afføringsmidler og glucocorticoider.

Droperidol kan forstærke virkningen af sedativer (barbiturater, benzodiazepiner, morfinderivater). Det samme er tilfældet med antihypertensiva, og det kan således resultere i ortostatisk hypotension.

Ligesom andre sedativer kan droperidol forstærke opioidbetinget respirationsdepression.

Da droperidol blokerer dopamin-receptorer, kan det hæmme virkningen af dopaminagonister, f.eks. bromocriptin, lisurid og L-dopa.

Stoffer, der hæmmer aktiviteten af cytochrom P450 isoenzymer (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan nedsætte metaboliseringshastigheden af droperidol og forlænge dets farmakologiske virkning. Det tilrådes derfor, at der udvises forsigtighed, hvis droperidol gives samtidig med CYP1A2 (f.eks. ciprofloxacin, ticlopidin), CYP3A4 hæmmere (f.eks. diltiazem, erythromycin, fluconazol, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, verapamil) eller begge (f.eks. cimetidin, mibefradil).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

I en prospektiv undersøgelse fik 80 patienter, som led af hyperemesis gravidarum, høje doser af droperidol (gennemsnitlig 1 mg/t i løbet af 50 timer) for at kontrollere kvalme og opkastning. Gestationsalder ved fødsel, gennemsnitlig fødselsvægt, tilfælde af præmatur fødsel og tilfælde af ”lille for gestationsalder” var sammenlignelig med en historisk kontrolgruppe. I en anden undersøgelse, hvor 28 patienter gennemsnitligt fik 1 mg/t droperidol i løbet af 40 timer, var der ingen statistiske signifikante forskelle mellem behandlingsgruppen og den historiske kontrolgruppe med hensyn til spontane aborter, selektiv abort, Apgar-scores, gestationsalder ved fødsel og fødselsvægt.

Droperidol har ikke vist sig at være teratogent hos rotter. Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne på graviditet og embryo/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Hos nyfødte børn, født af mødre, der har været i langtidsbehandling og har indtaget høje doser af neuroleptika, er der beskrevet midlertidige neurologiske forstyrrelser af ekstrapyramidal art.

Som en forsigtighedsregel bør droperidol ikke administreres under graviditet. Hvis administration er nødvendig sent i graviditeten, anbefales det at overvåge den nyfødtes neurologiske funktioner.

Amning

Det vides, at neuroleptika af butyrophenontypen udskilles i brystmælk. Behandling med droperidol bør begrænses til en enkelt administration. Gentagen administration frarådes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning

Droperidol påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i 24 timer efter administration af droperidol.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst indberettede bivirkninger i forbindelse med kliniske erfaringer er tilfælde af døsighed og sedation. Endvidere er der mindre hyppigt modtaget indberetninger om hypotension, hjerterytmie, neuroleptisk malignt syndrom (NMS) og symptomer forbundet med NMS samt bevægelsesforstyrrelser, f.eks. dyskinesi samt tilfælde af angst og ophidselse.

System- organklasse	Almindelig ≥1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden- værende data)
Blod og lymfesystem				Bloddyskrasi	
Immun- systemet			Anafylaktisk reaktion; angioneuro- tisk ødem; overfølsom- hed		
Metabolisme og ernæring					Uhensigts- mæssig antidiuretisk hormon- sekretion
Psykiske forstyrrelser		Angst; rastløshed/ akatisi	Konfusion; ophidselse	Dysfori	Hallucina- tioner
Nerve- systemet	Døsighed	Dystoni; okulogyration		Ekstrapyra- midale symptomer; kræmper; tremor	Epileptiske anfald; Parkinsons sygdom; psyko- motorisk hyperaktivitet; koma
Hjerte		Takykardi, svimmelhed	Hjerterytmie, herunder ventrikulær arytmie	Hjertestop	<i>Torsade de pointes</i> , QT- forlængelse i EKG
Vaskulære sygdomme	Hypotension				Synkope
Luftveje, thorax og mediastinum					Bronko- spasme, laryngo- spasme
Hud og subkutane væv			Udslæt		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Neuroleptisk malignt syndrom (NMS)	Pludselig død	

Symptomer, der potentielt er forbundet med NMS, er lejlighedsvist blevet indberettet, dvs. forandringer i kropstemperatur, stivhed og feber. En ændring i mental status med konfusion eller ophidselse og ændret bevidsthed er observeret. Autonom ustabilitet kan manifestere sig som takykardi, svingende blodtryk, overdreven sved-/spytafsondring og tremor. I ekstreme tilfælde kan NMS føre til koma eller nyre- og/eller lever-/galdevejsproblemer.

Isolerede tilfælde af amenorré, galaktorré, gynækomasti, hyperprolaktinæmi og oligomenorré er blevet forbundet med langvarig eksponering ved psykiatriske indikationer.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med droperidol viser sig som en forlængelse af dets farmakologiske virkninger. Symptomer på utilsigtet overdosering er psykisk indifferens med en overgang til søvn, undertiden i forbindelse med nedsat blodtryk.

Ved højere doser eller hos følsomme patienter kan ekstrapyramidale forstyrrelser forekomme (spyttafsondring, unormale bevægelser, undertiden muskelstivhed). Kramper kan forekomme ved toksiske doser.

Tilfælde af forlænget QT-interval, ventrikulære arytmier og pludselige dødsfald er i sjældne tilfælde blevet rapporteret.

Behandling

Der kendes ingen specifik antidot. I tilfælde af ekstrapyramidale reaktioner bør der dog gives en antikolinerg behandling.

Patienter, der har fået en overdosis droperidol, bør overvåges nøje for tegn på forlænget QT-interval.

Faktorer, der prædisponerer til torsades de pointes, f.eks. forstyrrelser i elektrolytbalancen (især hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi) og bradykardi, bør tages i betragtning.

Tilfælde af udtalt hypotension bør behandles ved at øge cirkulationsvolumen og anden relevant behandling. Der bør sikres frie luftveje og tilstrækkelig ilt; et endotrakealrør eller en intubationssonde kan være indiceret.

Om nødvendigt bør patienten observeres nøje et døgn eller længere; kropswarme og tilstrækkelig væsketilførsel bør opretholdes.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Butyrophenon derivater. ATC-kode: N05AD08

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Droperidol er et butyrophenon-neuroleptikum. Dets farmakologiske profil er hovedsagelig karakteriseret som dopaminblokker og ved en svag α_1 -adrenolytisk effekt. Droperidol er fri for antikolinerg- og antihistamin-aktivitet.

Droperidols hæmmende virkning på dopamin-receptorer i kemotrigger-zonen i postrema-området giver en stærk antiemetisk effekt og er især nyttig til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning og/eller den, der induceres af opioid-analgetika.

Ved en dosis på 0,15 mg/kg fremkalder droperidol et fald i middelblodtryk (MBP) som følge af et fald i hjertets minutvolumen i den første fase og derefter som følge af et fald i pre-load. Disse ændringer opstår uafhængigt af enhver ændring i myokardiets kontraktionsevne eller vaskulær modstand. Droperidol påvirker ikke myokardiets kontraktionsevne eller hjerterefrekvens og har derfor ingen negativ inotropisk effekt. Dets svage α_1 -adrenerge blokade kan forårsage moderat hypotension og nedsætte den perifere vaskulære modstand, og det kan nedsætte

lungearterietrykket (især hvis det er abnormt højt). Det kan også reducere tilfælde af adrenalinducerede arytmier, men det forebygger ikke andre former for hjertearytmier.

Droperidol har en specifik antiarytmisk virkning ved en dosis på 0,2 mg/kg med en effekt på myokardiets kontraktionsevne (forlængelse af refraktærperioden) og et fald i blodtryk.

To undersøgelser (en placebokontrolleret og en kontrolleret sammenlignende undersøgelse med aktiv behandling) er udført i generel anæstesi set-up. Disse skulle identificere QTc-ændringer i forbindelse med behandling af postoperativ kvalme og opkastning med en lille dosis droperidol (hhv. 0,625 og 1,25 mg intravenøst og 0,75 mg intravenøst). Disse identificerede et forlænget QT-interval på 3-6 min efter administration af 0,625 og 1,25 mg droperidol (hhv. 15 ± 40 og 22 ± 41 ms), men disse ændringer varierede ikke signifikant fra hvad der ses med fysiologisk saltvand (12 ± 35 ms). Der var ingen statistiske signifikante forskelle blandt droperidol- og saltvandsgrupperne i antallet af patienter med over 10 % forlængelse i QTc i sammenligning med baseline. Der var ingen tegn på droperidol-fremkaldt QTc-forlængelse efter kirurgi. Ingen ektopiske hjerteslag blev indberettet fra de elektrokardiografiske registreringer eller 12-lead registreringer i den perioperative periode. Den komparative undersøgelse med aktiv behandling i form af 0,75 mg intravenøs droperidol identificerede et signifikant forlænget QTc-interval (maks. 17 ± 9 ms i det andet minut efter injektion af droperidol i sammenligning med QTc-målingen før medicinering) og QTc-intervallet var signifikant lavere efter det 90. minut.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Virkningen af en enkel intravenøs dosis begynder 2-3 minutter efter administrationen. Den beroligende og sedative virkning varer som regel i 2-4 timer, selvom årvågenheden kan være påvirket i op til 12 timer.

Fordeling

Efter intravenøs administration falder plasmakoncentrationen hurtigt i løbet af de første 15 minutter. Plasmaproteinbindingen er 85-90 %. Fordelingsvolumen er ca. 1,5 l/kg.

Biotransformation

Droperidol metaboliseres i stor udstrækning i leveren og gennemgår oxidation, dealkylering, demethylering og hydroxylering via cytochrom P450 isoenzymer 1A2 og 3A4, og i mindre grad af 2C19. Metabolitterne har ingen neuroleptisk aktivitet.

Elimination

Elimination sker hovedsagelig ved metabolisme; 75 % udskilles via nyrerne. Kun 1 % af det aktive stof udskilles uændret i urin og 11 % i fæces. Plasmaclearance er 0,8 (0,4 – 1,8) l/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) er 134 ± 13 min.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. Droperidol var ikke mutagen *in vitro* i en Ames-test med 5 bakteriestammer og var negativ *in vivo* med hensyn til induktion af mikronuclei i en rotteknoglemarvstest efter intravenøs injektion. I en *in vitro* test med L5178Y muselymfomceller var der ingen signifikant mutagen aktivitet i nogen af de to uafhængige analyser uden metabolisk aktivering (-S9), men et biologisk signifikant positivt resultat i den anden analyse med S9. I denne klasse af substanser blev der fundet modstridende resultater i indberettede undersøgelser (haloperidol), og det er ikke muligt at konkludere, om det positive genmutationsresultat i den seneste *in vitro* muselymfom analyse med droperidol kunne repræsentere en klasseeffekt.

Elektrofysiologiske *in vitro* og *in vivo* undersøgelser indikerer en generel risiko for at droperidol forlænger QT-intervallet hos mennesker.

Hos mennesker er den ovenfor estimerede frie maksimalplasmakoncentration ca. 4 gange højere til 25 gange lavere end droperidol-koncentrationerne, som påvirker de endpoints, der er undersøgt i de forskellige *in vitro* og *in vivo* testsystemer, der bruges til at vurdere virkningen af dette lægemiddel på kardiell repolarisering. Plasmaniveauer falder med ca. én størrelsesorden i de første tyve minutter efter administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Vinsyre
Natriumhydroxid (til pH-regulering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Uforlideligt med barbiturater. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet: 3 år.

Efter første åbning: Skal anvendes omgående.

Efter fortynding: Droperidols forlidelighed med morphinsulfat i 0,9 % natriumchlorid (14 dage ved stuetemperatur) er påvist i plastinjektionssprøjter. Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortyndede præparat anvendes omgående. Hvis præparatet ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og -betingelser inden brug brugerens ansvar. Bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I brune glasampuller indeholdende 1 ml injektionsvæske, opløsning, i pakninger med 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Kun til engangsbrug. Evt. ubrugt opløsning skal kasseres.

Opløsningen skal undersøges visuelt inden brug. Kun klare og farveløse opløsninger, der er uden synlige partikler, bør anvendes.

Til brug ved PCA: Træk droperidol og morfin op i en injektionssprøjte og tilsæt 0,9 % natriumchlorid til ønsket volumen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ProStrakan Ltd
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

39701

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

12 december 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
februar 2009