

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dridol 2,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 2,5 mg droperidol.

Hjelpestoff med kjent effekt: natrium <23 mg per ml (se pkt.4.4 for ytterligere informasjon).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs væske, fri for synlige partikler.

pH-verdien til droperidol injeksjonsvæske er 3,0-3,8 med en osmolaritet på ca. 300 milliosmol/kg vann.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dridol er indisert til:

- Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast (PONV) hos voksne og, som andrevalg, hos barn (2-11 år) og ungdom (12-18 år).
- Forebygging av kvalme og oppkast forårsaket av morfin og derivater ved postoperativ pasientkontrollert smertebehandling (*patient controlled analgesia* – PCA) hos voksne.

Det kreves visse forholdsregler ved administrering av droperidol: se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast (*post-operative nausea and vomiting* - PONV).

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

Eldre (over 65 år): 0,625 mg (0,25 ml)

Nedsatt nyre-/leverfunksjon: 0,625 mg (0,25 ml)

Pediatrisk populasjon

Barn (2-11 år) og ungdom (12-18 år): 10 - 50 mikrogram/kg (opptil maksimalt 1,25mg).

Barn (under 2 år): ikke anbefalt.

Administrering av droperidol anbefales 30 minutter før kirurgisk inngrep forventes avsluttet. Gjentatte doser kan gis hver 6. time etter behov.

Dosering skal tilpasses individuelle behov. Faktorer som skal tas i betraktning er alder, kroppsvekt, bruk av andre legemidler, anestesitype og kirurgisk prosedyre.

Forebygging av kvalme og oppkast forårsaket av morfin og derivater ved postoperativ pasientkontrollert smertebehandling (PCA).

Voksne: 15 – 50 mikrogram droperidol pr. mg morfin, opptil en maksimal daglig dose på 5 mg droperidol.

Eldre (over 65 år), nedsatt nyre- og leverfunksjon: data er ikke tilgjengelig ved PCA.

Pediatrisk populasjon

Barn (2-11 år) og ungdom (12-18 år): ikke indisert ved PCA.

Det skal utføres kontinuerlig pulsoksymetri på pasienter med påvist eller mistenkt risiko for ventrikulær arytmi, også i 30 minutter etter en enkel intravenøs administrering.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Se også pkt. 4.3, 4.4 og 5.1.

4.3 Kontraindikasjoner

Dridol er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor butyrofenoner
- Kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall (QTc på >450 msek hos kvinner og >440 msek hos menn). Dette inkluderer pasienter med medfødt lang QT-intervall, pasienter med lang QT-intervall i familien, og pasienter som får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervall (se pkt. 4.5)
- Hypokalemi eller hypomagnesemi
- Bradykardi (<55 hjerteslag pr. minutt)
- Kjent samtidig behandling som fører til bradykardi
- Feokromocytom
- Komatøse tilstander
- Parkinsons sykdom
- Alvorlig depresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sentralnervesystemet

Droperidol kan øke CNS-hemming forårsaket av andre CNS-hemmende midler. Alle pasienter som får anestesi og som får sterke CNS-hemmende legemidler eller viser symptomer på CNS-hemming skal observeres nøye.

Samtidig bruk av metoklopramid og andre antipsykotika kan føre til en økning av ekstrapyramidale symptomer og bør unngås (se pkt. 4.5).

Brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi (eller en sykdomshistorie med epilepsi) og tilstander med disposisjon for epilepsi eller krampeanfall.

Hjerte-karsystemet

Det er observert lett til moderat hypotensjon og sporadisk (refleks) takykardi etter administrering av droperidol. Denne reaksjonen går normalt spontant over. Ved eventuell vedvarende hypotensjon bør imidlertid muligheten for hypovolemi overveies og relevant væskeerstatning administreres.

Pasienter som har, eller som mistenkes for å ha, følgende risikofaktorer for hjertearytmi skal evalueres grundig før eventuell administrering av droperidol:

- anamnese med betydelig hjertesykdom, inkludert alvorlig ventrikulær arytm, atrioventrikulærblokk grad II eller III, svikt i sinusknutefunksjonen, stuvningssvikt, iskemisk hjertesykdom og venstre ventrikelhypertrofi
- familiehistorie med tilfeller av plutselig død
- nyresvikt (spesielt ved kronisk dialyse)
- betydelig kronisk obstruktiv lungesykdom og respirasjonssvikt
- risikofaktorer for forstyrrelser i elektrolyttbalansen, som observert hos pasienter som tar laksantia, glukokortikoider, loop- og tiaziddiuretika, i forbindelse med administrering av insulin i akutte tilfeller, eller hos pasienter med langvarig oppkast og/eller diaré.

Pasienter med risiko for hjertearytmi skal ha serumelektrolytter og kreatininnivåer undersøkt og eventuell QT-forlengelse utelukket, før administrering av droperidol.

Det skal utføres kontinuerlig pulsoksymetri på pasienter med påvist eller mistenkt risiko for ventrikulær arytm, også i 30 minutter etter en enkel intravenøs administrering.

Generelt

For å forebygge QT-forlengelse må det utvises forsiktighet når pasienter tar legemidler som kan indusere forstyrrelser av elektrolyttbalansen (hypokalemi og/eller hypomagnesemi) for eksempel loop- og tiaziddiuretika, laksantia og glukokortikoider.

Stoffer som hemmer aktiviteten av cytokrom P450 isoenzymer (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan redusere metabolismehastigheten av droperidol og forlenge dets farmakologiske effekt. Det bør derfor utvises forsiktighet hvis droperidol gis samtidig med sterke CYP1A2- og CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Pasienter som har, eller som mistenkes for å ha, en anamnese med alkoholmisbruk eller høyt inntak i senere tid, skal evalueres grundig før administrering av droperidol.

I tilfeller av uforklart hypertermi skal behandlingen umiddelbart seponeres da dette kan være tegn på ett av elementene ved malignt nevroleptisk syndrom.

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert med antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandlingen med Dridol, og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

Dosen skal reduseres hos eldre og pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dvs. så godt som “natriumfritt”

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindisert ved samtidig bruk

Legemidler som kan utløse *torsades de pointes* gjennom QT-forlengelse skal ikke administreres samtidig med droperidol. Eksempler er visse antiarytmika, som f. eks.:

- klasse IA antiarytmika
- klasse III antiarytmika
- makrolidantibiotika
- fluorokinolonantibiotika
- antihistaminer
- visse antipsykotiske legemidler
- malariamidler
- cisaprid, domperidon, metadon, pentamidin.

Samtidig bruk av legemidler som induserer ekstrapyramidale symptomer, f. eks. metoklopramid og andre antipsykotika, kan føre til økt forekomst av disse symptomene og bør derfor unngås.

Inntak av alkoholholdige drikkevarer og legemidler bør unngås.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk

For å redusere risikoen for QT-forlengelse må det utvises forsiktighet når pasienter tar legemidler som kan indusere forstyrrelser av elektrolyttbalansen (hypokalemi og/eller hypomagnesemi) for eksempel loop- og tiaziddiuretika, laksantia og glukokortikoider.

Droperidol kan forsterke effekten av sedativa (barbiturater, benzodiazepiner, morfinderivater). Det samme gjelder for antihypertensiva, som kan føre til ortostatisk hypotensjon. Som andre sedativa, kan droperidol forsterke respirasjonshemming forårsaket av opioider.

Ettersom droperidol blokkerer dopaminreseptorer, kan det hemme effekten av dopaminagonister, f. eks. bromokriptin, lisurid, og av L-dopa.

Stoffer som hemmer aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymer (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan redusere metabolismehastigheten av droperidol og forlenge dets farmakologiske effekt. Det bør derfor utvises forsiktighet hvis droperidol gis samtidig med CYP1A2-hemmere, CYP3A4-hemmere eller begge.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En begrenset mengde kliniske data viser ingen økt risiko for misdannelser.

Droperidol er ikke vist å være teratogen hos rotter. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp og embryo/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling.

Hos nyfødte av mødre under langtidsbehandling og høye doser med antipsykotika er det observert midlertidige nevrologiske forstyrrelser av ekstrapyramidal art.

I praksis, som et forebyggende tiltak, er det bedre ikke å administrere droperidol under graviditet. Hvis administrering er nødvendig i svangerskapets senere stadier, anbefales observasjon av den nyfødtes nevrologiske funksjoner.

Amming

Det er kjent at antipsykotika av typen butyrofenon skilles ut i morsmelk. Behandling med droperidol skal derfor begrenses til én enkel administrering. Gjentatt administrering anbefales ikke.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet ble observert hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3). Den kliniske effekten av droperidol på fertilitet er ikke påvist.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dridol har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter skal ikke kjøre eller bruke maskiner de første 24 timene etter administrering av droperidol.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved klinisk bruk er tilfeller av døsighet og sedasjon. I tillegg har det forekommet mindre hyppige rapporter om hypotensjon, hjerterytmie, malignt nevroleptisk syndrom og symptomer forbundet med malignt nevroleptisk syndrom, samt bevegelserforstyrrelser, som f. eks. dyskinesi, samt tilfeller av angst eller uro.

Organklasse-system	Vanlige ≥1/100 to < 1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Bloddyskrasi	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon, angionevrotisk ødem, overfølsomhet		
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon
Psykiatriske lidelser		Angst, rastløshet/akatisi	Forvirrings-tilstander, uro	Dysfori	Hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Døsighet	Dystoni, øyebevegelser		Ekstra-pyramidal forstyrrelse, kramper, skjelving	Epileptiske anfall, Parkinsons sykdom
Hjerte-sykdommer		Takykardi, svimmelhet	Hjertearytmi, inkludert ventrikulær arytm	Hjertestans, <i>torsades de pointes</i> , forlengelse av QT-intervall	
Karsykdommer	Hypotensjon				Synkope
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum					Bronkospasme, laryngospasme
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Malignt nevroleptisk syndrom	Plutselig død	

Symptomer potensielt forbundet med malignt nevroleptisk syndrom er rapportert fra tid til annen, dvs. forandringer i kroppstemperatur, stivhet og feber. Det er observert endring i mental status med forvirring eller uro og endret bevissthet. Autonom ustabilitet kan vises som takykardi, blodtrykksendringer, overdreven svetting/spyttsekresjon og skjelving. I ekstreme tilfeller kan malignt nevroleptisk syndrom føre til koma, eller nedsatt nyre- og lever/gallefunksjon.

Isolerte tilfeller av amenoré, galaktoré, gynekomasti, hyperprolaktinemi, oligomenoré og neonatalt legemiddelseponeringssyndrom har vært forbundet med langtidseksponering ved psykiatriske indikasjoner.

Tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert tilfeller med lungeemboli og tilfeller med dyp venetrombose er rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler – hyppighet ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjem som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Manifestasjoner på droperidoloverdosering er en forsterking av dets kjente farmakologiske effekter.

Symptomer på utilsiktet overdosering er psykisk likegyldighet med en overgang til søvn, av og til forbundet med nedsatt blodtrykk.

Ved høyere doser eller hos følsomme pasienter kan det forekomme ekstrapyramidale forstyrrelser (spyttskresjon, unormale bevegelser, av og til stive muskler). Ved toksiske doser kan det forekomme kramper.

Det er i sjeldne tilfeller rapportert forekomst av forlenget QT-intervall, ventrikulær arytmi og plutselig død.

Behandling

Ingen spesifikk antidot er kjent. Ved forekomst av ekstrapyramidale forstyrrelser bør det imidlertid administreres et antikolinergikum.

Pasienter med droperidoloverdosering skal observeres nøye for tegn på forlenget QT-intervall.

Faktorer som disponerer for *torsades de pointes*, f. eks. forstyrrelser i elektrolyttbalansen (særlig hypokalemi eller hypomagnesemi) og bradykardi skal tas i betraktning. Alvorlig hypotensjon behandles ved økning av plasmavolumet og andre relevante tiltak. Luftveier skal holdes åpne og tilstrekkelig oksygentilførsel opprettholdes; orofaryngeal eller endotrakeal intubasjon kan være indisert.

Om nødvendig skal pasienten observeres nøye i 24 timer eller lenger; kroppsvarme og tilstrekkelig væsketilførsel må opprettholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diverse generelle anestetika, ATC-kode: N05AD08.

Droperidol er et antipsykotikum av typen butyrofenon. Dets farmakologiske profil kjennetegnes hovedsakelig ved blokkering av dopamin og en svak α_1 -adrenolytisk effekt. Droperidol har ingen antikolinerg eller antihistaminerg aktivitet.

Droperidols hemmende effekt på dopaminerge reseptorer i kjemoreseptortriggersonen i area postrema, gir en potent anti-emetisk effekt som er spesielt nyttig ved forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast og/eller kvalme og oppkast induert av opioidanalgetika.

Ved en dose på 0,15 mg/kg, senker droperidol gjennomsnittlig blodtrykk (mean blood pressure, MBP) på grunn av en reduksjon av minuttvolum i en første fase, og deretter på grunn av en reduksjon av hjertets venøse fylningstrykk (preload). Disse forandringene skjer uavhengig av eventuelle endringer i myokardial kontraktilitet eller karmotstand. Droperidol påvirker ikke myokardial kontraktilitet eller puls, og har derfor ingen negativ inotrop effekt. Dets svake blokkering av adrenerge α_1 -reseptorer kan forårsake lett hypotensjon og redusert perifer karmotstand, og kan redusere lungearterietrykket (særlig hvis det er unormalt høyt). Den kan også redusere forekomsten av arytmi induert av adrenalin, men forhindrer ikke andre typer av hjertearytmi.

Droperidol har en spesifikk antiarytmisk effekt ved en dose på 0,2 mg/kg ved en effekt på myokardial kontraktilitet (forlengelse av refraktærperiode) og blodtrykksreduksjon.

To studier (en placebokontrollert og en som sammenliger med aktiv behandling) som ble utført i sammenheng med generell anestesi og var designet for å lettere se forandringene i QTc forbundet med behandling av postoperativ kvalme og oppkast med små doser av droperidol (henholdsvis 0,625 og 1,25 mg intravenøst og 0,75 mg intravenøst), påviste en forlengelse av QT-intervallet 3-6 minutter etter administrering av 0,625 og 1,25 mg droperidol (henholdsvis 15 ± 40 og 22 ± 41 ms). Men disse forandringene var ikke signifikant forskjellig fra resultatene med saltvannsoppløsning (12 ± 35 ms). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller blant gruppene som fikk droperidol og saltvannsoppløsning i antallet pasienter med mer enn 10 % forlengelse i QTc versus baseline. Det var ingen holdepunkter for droperidolindusert QTc-forlengelse etter kirurgisk inngrep.

Det ble ikke rapportert ektopiske hjerteslag ved elektrokardiografiske undersøkelser eller EKG med 12 avledninger i løpet av i den perioperative periode. Den sammenlignende studien med aktiv kontroll med 0,75 mg intravenøs droperidol viste en signifikant forlengelse av QTc-intervallet (maksimalt 17 ± 9 ms i andre minutt etter injeksjon av droperidol sammenlignet med QTc-målinger før behandling), med QTc-intervallet signifikant lavere etter 90 minutter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Effekten av en intravenøs enkeltdose starter 2-3 minutter etter administrering. Beroligende og sedativ effekt varer normalt 2- 4 timer, selv om oppmerksomheten kan påvirkes i opptil 12 timer.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering faller plasmakonsentrasjoner raskt i løpet av de første 15 minuttene. Proteinbinding i plasma er 85 – 90 %. Distribusjonsvolumet er ca.1,5 liter/kg.

Biotransformasjon

Droperidol metaboliseres i stor grad i leveren, og gjennomgår oksidasjon, dealkylering, demetylering og hydroksylering via cytokrom P450-isoenzymene 1A2 og 3A4, og i mindre grad 2C19. Metabolittene har ingen antipsykotisk aktivitet.

Eliminasjon

Eliminasjon skjer hovedsakelig via metabolisme; 75 % utskilles via nyrene. Kun 1 % av virkestoffet utskilles uforandret i urin, and 11 % i fæces. Plasmaclearance er 0,8 (0,4 – 1,8) liter/minutt. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) er 134 ± 13 minutter.

Pediatrik populasjon

I en studie med 12 barn (alder 3½-12 år) var de rapporterte verdiene for distribusjonsvolum og clearance lavere enn verdiene i den voksne populasjonen (henholdsvis $0,58 \pm 0,29$ liter/kg og $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*minutt), og verdiene reduserte parallelt. Eliminasjonshalveringstiden ($101,5 \pm 26,4$ minutter) var lik den som ble funnet hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet.

Elektrofysiologiske *in vitro*- og *in vivo*-studier tyder på en generell risiko for at droperidol kan forlenge QT-intervallet hos mennesker.

Hos mennesker er maksimal fri plasmakonsentrasjon ca. 4 ganger høyere – 25 ganger lavere enn droperidolkonsentrasjonene som påvirker endepunktene studert i de forskjellige *in vitro*- og *in vivo*-testsystemer som ble brukt til å evaluere effekten av dette legemidlet på hjerterepolarisering. Plasmanivåer faller med ca. en størrelsesorden i løpet av de første 20 minuttene etter administrering.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, (ERA))

Det er ikke sannsynlig at bruk av produktet i henhold til produktinformasjonen medfører noen risiko for miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Vinsyre
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Uforlikelig med barbiturater. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 3 år.

Etter anbrudd: Brukes umiddelbart.

Etter fortynning: Forlikelighet av droperidol med morfinsulfat i 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (14 dager ved romtemperatur) er påvist i plastsprøyter. Fra et mikrobiologisk standpunkt bør det fortynnete produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og –forhold brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulbrune glassampuller av type I som inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.
Pakningsstørrelser: 10x1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klare, fargeløse oppløsninger som er fri for synlige partikler skal brukes.

Bruk i PCA: Trekk droperidol og morfin opp i en sprøyte og tilsett egnet mengde 9 mg/ml natriumkloridoppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Substipharm
24 rue Erlanger
75016 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

06-4309

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 27. september 2012

10. OPPDATERINGSDATO

20.03.2023