

 24. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Droperidol "Aguettant", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33393

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Droperidol "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Droperidol "Aguettant" 1,25 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Hver ampul med 1 ml indeholder 1,25 mg droperidol.

Droperidol "Aguettant" 2,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Hver ampul med 1 ml indeholder 2,5 mg droperidol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Klar, farveløs opløsning.

pH 3,3-3,8.

Osmolalitet: 250-300 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV) hos voksne og, som andenlinjebehandling, hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 18 år).

Forebyggelse af kvalme og opkastning forårsaget af morfin og derivater under postoperativ patientkontrolleret analgesi (PCA) hos voksne.

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

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV)

Voksne: 0,625 mg til 1,25 mg.

Ældre (over 65 år): 0,625 mg.

Nedsat nyre-/leverfunktion: 0,625 mg.

*Pædiatrisk population*

Børn (2 til 11 år) og unge (12 til 18 år): 10 til 50 mikrogram/kg (op til maksimalt 1,25 mg).

Børn (under 2 år): Anbefales ikke.

Det anbefales at administrere droperidol 30 minutter før det kirurgiske indgreb forventes afsluttet. Gentagne doser kan gives hver 6. time efter behov.

Doseringen bør tilpasses hvert individuelle tilfælde. Faktorer, der skal tages i betragtning i denne henseende omfatter alder, kropsvægt, brug af andre lægemidler, anæstesiformen og typen af kirurgisk indgreb.

Forebyggelse af kvalme og opkastning forårsaget af morfin og derivater under postoperativ patientkontrolleret analgesi (PCA) hos voksne

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

Ældre (over 65 år), nedsat nyre- og leverfunktion: ingen tilgængelige data for PCA.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende droperidol til børn (2 til 11 år) og unge (12 til 18 år) til indikationen PCA.

Hos patienter med identificeret eller formodet risiko for ventrikulær arytmi bør der udføres kontinuerlig pulsoximetri, som fortsættes i 30 minutter efter en enkelt intravenøs administration.

**Administration**

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

• Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

• Overfølsomhed over for butyrophenoner.

• Kendt eller formodet forlænget QT-interval (QTc > 450 msek. hos kvinder og > 440 msek. hos mænd). Dette omfatter patienter med medfødt langt QT-interval, patienter med medfødt QT-forlængelse i familieanamnesen og patienter i behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

• Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.

• Bradykardi (< 55 hjerteslag pr. minut).

• Samtidig behandling, der vides at medføre bradykardi.

• Fæokromocytom.

• Komatøse tilstande.

• Parkinsons sygdom.

• Svær depression.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Centralnervesystemet

Droperidol kan forstærke CNS-depression fremkaldt af andre CNS-deprimerende lægemidler. Enhver patient, der undergår anæstesi, og som får potente CNS-deprimerende lægemidler eller udviser symptomer på CNS-depression, bør monitoreres tæt.

Samtidig brug af metoclopramid og andre neuroleptika kan medføre øgede ekstrapyramidale symptomer og bør undgås (se pkt. 4.5).

Droperidol skal anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi (eller epilepsi i anamnesen) og tilstande, der prædisponerer for epilepsi eller kramper.

Kardiovaskulært system

Der er blevet observeret mild til moderat hypotension og undertiden (refleks) takykardi efter administration af droperidol. Denne reaktion forsvinder som regel spontant. Hvis hypotensionen vedvarer, skal der imidlertid tages højde for muligheden for hypovolæmi og administreres passende væskeerstatning.

Patienter, der har eller formodes at have følgende risikofaktorer for hjertearytmi, bør vurderes nøje før administration af droperidol:

* Anamnese med signifikant hjertesygdom, herunder alvorlig ventrikulær arytmi, atrioventrikulært blok af anden eller tredje grad, sinusknudedysfunktion, kongestivt hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom og hypertrofi af venstre ventrikel.
* Familieanamnese med pludselig død.
* Nyresvigt (særligt i tilfælde af kronisk dialyse).
* Signifikant kronisk obstruktiv lungesygdom og respirationssvigt.
* Risikofaktorer for elektrolytforstyrrelser, der ses hos patienter, der tager laksantia, glukokortikoider, ikke-kaliumbesparende diuretika, ved administration af insulin i akut regi eller i tilfælde af langvarig opkastning og/eller diarré.

Hos patienter med risiko for hjertearytmi skal serumelektrolytter og kreatininniveau vurderes og tilstedeværelse af QT-forlængelse udelukkes før administration af droperidol.

Hos patienter med identificeret eller formodet risiko for ventrikulær arytmi bør der udføres kontinuerlig pulsoximetri, som fortsættes i 30 minutter efter en enkelt intravenøs administration.

Generelt

For at forebygge QT-forlængelse skal der udvises forsigtighed hos patienter, der tager lægemidler, der kan forventes at forårsage elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi), f.eks. ikke-kaliumbesparende diuretika, laksantia og glukokortikoider,.

Stoffer, der hæmmer aktiviteten af cytokrom P450-isoenzym (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan reducere droperidols metaboliseringshastighed og forlænge den farmakologiske virkning. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af droperidol og stærke CYP1A2 og CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

Patienter, der vides eller formodes at have alkoholmisbrug i anamnesen eller nylige høje indtag, bør vurderes grundigt før administration af droperidol.

I tilfælde af uforklaret hypertermi er det meget vigtigt at seponere behandlingen, da det kan være tegn på et malignt syndrom, der er indberettet med neuroleptika.

Der er indberettet tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) med antipsykotika. Eftersom patienter i behandling med antipsykotika ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, skal alle potentielle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med droperidol og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul med 1 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, der vides at forårsage “*torsades de pointes*” via QT-forlængelse, bør ikke administreres samtidig med droperidol. Eksempler herpå omfatter:

* Klasse IA antiarytmika.
* Klasse III antiarytmika.
* Makrolidantibiotika.
* Fluoroquinolon-antibiotika.
* Antihistaminer.
* Visse antipsykotiske lægemidler.
* Lægemidler mod malaria.
* Cisaprid, domperidon, methadon, pentamidin.

Samtidig brug af lægemidler, der forårsager ekstrapyramidale symptomer, f.eks. metoclopramid og andre neuroleptika, kan medføre en øget forekomst af disse symptomer og bør derfor undgås.

Indtagelse af alkoholiske drikke og lægemidler bør undgås.

Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig brug

For at reducere risikoen for QT-forlængelse skal der udvises forsigtighed hos patienter, der tager lægemidler, der kan forventes at forårsage elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi), f.eks. ikke-kaliumbesparende diuretika, laksantia og glukokortikoider.

Droperidol kan forstærke virkningen af sedativa (barbiturater, benzodiazepiner, morfinderivater). Det samme gælder for antihypertensiva, hvilket kan resultere i ortostatisk hypotension.

Droperidol kan forstærke opioidforårsaget respirationsdepression.

Eftersom droperidolblokerer dopaminreceptorerne, kan det hæmme virkningen af dopaminagonister, såsom bromocriptin, lisurid og L-dopa.

Stoffer, der hæmmer aktiviteten af cytrokrom P450-isoenzym (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan reducere droperidols metaboliseringshastighed og forlænge den farmakologiske virkning. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af droperidol og CYP1A2-hæmmere, CYP3A4-hæmmere eller begge.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En begrænset mængde kliniske data har ikke vist en øget risiko for misdannelser.

Der er ikke set teratogenicitet med droperidol hos rotter. Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne på graviditet, embryon/foster, fødsel og postnatal udvikling.

Hos nyfødte børn, der er født af mødre i langvarig behandling med neuroleptika i høje doser, er der rapporteret om forbigående neurologiske forstyrrelser af ekstrapyramidal karakter.

Af forsigtighedshensyn bør der ikke administreres droperidol i graviditeten. Hvis administration er nødvendig sent i graviditeten, anbefales det at monitorere det nyfødte barns neurologiske funktioner.

Amning

Neuroleptika af butyrophenontypen udskilles i modermælk. Behandling med droperidol bør begrænses til en enkelt administration. Gentagen administration anbefales ikke.

Fertilitet

Der blev ikke set nogen indvirkning på fertiliteten i studier med han- og hunrotter (se pkt. 5.3). Droperidols kliniske virkning på fertilitet er ikke klarlagt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Droperidol påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i minimum 24 timer efter administration af droperidol.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst indberettede bivirkninger fra den kliniske erfaring er døsighed og sedation. Derudover er der mindre hyppige indberetninger af hypotension, hjertearytmier, malignt neuroleptikasyndrom (NMS) og symptomer relateret til NMS, samt bevægelsesforstyrrelser, såsom dyskinesi, samt angst og agitation.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **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 forhåndenværende data) |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Bloddyskrasi. |  |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktisk reaktion. Angioødem. Overfølsomhed. |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  |  | Uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon. |
| Psykiske forstyrrelser |  | Angst. Rastløshed/akatisi. | Forvirring. Agitation. | Dysfori. | Hallucinationer. |
| Nervesystemet | Døsighed. | Dystoni. Okulogyration. |  | Ekstra-pyramidale forstyrrelser. Krampeanfald. Tremor. | Epileptiske anfald. Parkinsons sygdom. |
| Hjerte |  | Takykardi. Svimmelhed. | Hjertearytmi, herunder ventrikulær arytmi. | Hjertestop.*Torsades de pointes.*QT-forlængel­se på EKG. |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension. |  |  |  | Synkope. |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  |  | Bronkospasme. Laryngospasme. |
| Hud og subkutane væv |  |  | Udslæt. |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  |  | Malignt neuroleptikasyndrom (NMS). | Pludselig død. |  |

Der er indberettet symptomer, der potentielt er relateret til NMS, dvs. ændringer i kropstemperatur, stivhed og feber. Der er set en ændring i mental status med forvirring eller agitation og ændret bevidsthed. Autonom instabilitet kan manifestere sig som takykardi, svingende blodtryk,
overdreven sved-/spytafsondring og tremor. I ekstreme tilfælde kan NMS føre til koma eller renale og/eller hepatobiliære problemer.

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

Der er indberettet tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrombose, med antipsykotika – hyppighed ikke kendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdosering med droperidol viser sig som en forlængelse af den farmakologiske virkning.

Symptomerne på utilsigtet overdosering er psykisk indifferens med en overgang til søvn, undertiden forbundet med blodtryksfald.

Ved højere doser eller hos følsomme patienter kan der opstå ekstrapyramidale forstyrrelser (spytafsondring, abnorme bevægelser, undertiden muskelstivhed). Krampeanfald kan forekomme ved toksiske doser.

Der er indberettet sjældne tilfælde af forlænget QT-interval, ventrikulær arytmi og pludselig død.

Behandling

Der kendes ingen specifik antidot. Hvis der opstår ekstrapyramidale reaktioner, bør der dog administreres et antikolinergikum.

Patienter, der har fået en overdosis af droperidol, bør monitoreres tæt for tegn på forlænget QT-interval.

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

Markant hypotension bør behandles ved at øge cirkulationsvolumenet og træffe andre passende foranstaltninger. Frie luftveje og tilstrækkelig iltning skal opretholdes. Tungeholder eller endotrakealrør kan være indiceret.

Om nødvendigt bør patienten observeres nøje i 24 timer eller mere. Kropsvarme og tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika; antipsykotika; butyrophenonderivater,

ATC-kode: N05AD08.

Droperidol er et neuroleptikum af butyrophenontypen. Dets farmakologiske profil er primært karakteriseret ved dopaminblokerende og svag α1-adrenolytisk virkning. Droperidol har ingen antikolinerg eller antihistaminerg virkning.

Virkningsmekanisme

Droperidols hæmmende virkning på dopaminreceptorer i kemotriggerzonen i area postrema giver en stærk antiemetisk virkning, som især er nyttig til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning og/eller kvalme og opkastning forårsaget af opioidanalgetika.

Farmakodynamisk virkning

Ved en dosis på 0,15 mg/kg forårsager droperidol et fald i middelblodtrykket (MBP), som følge af et fald i hjertets minutvolumen i den første fase og derefter som følge af et fald i preload. Disse ændringer forekommer uafhængigt af eventuelle ændringer i myokardiekontraktilitet eller vaskulær modstand. Droperidol påvirker ikke myokardiekontraktiliteten eller hjertefrekvensen og har derfor ingen negativ inotropisk virkning. Den svage α1-adrenerge blokade kan forårsage moderat hypotension og nedsat perifer vaskulær modstand og kan reducere lungearterietrykket (især hvis det er abnormt højt). Det kan også reducere forekomsten af adrenalinforårsaget arytmi, men det forebygger ikke andre former for hjertearytmi.

Droperidol har en specifik antiarytmisk virkning ved en dosis på 0,2 mg/kg via en virkning på myokardiekontraktiliteten (forlængelse af refraktærperioden) og et fald i blodtrykket.

Klinisk virkning og sikkerhed

To studier (et placebokontrolleret og et komparativt aktiv behandlingskontrolleret) udført i forbindelse med generel anæstesi og designet til bedre identifikation af QTc-forandringer i forbindelse med behandling af postoperativ kvalme og opkastning med en lille dosis droperidol (henholdsvis 0,625 og 1,2 mg intravenøst og 0,75 mg intravenøst) påviste en forlængelse af QT-intervallet 3-6 minutter efter administration af 0,625 og 1,25 mg droperidol (henholdsvis 15 ± 40 og 22 ± 41 ms), men disse forandringer var ikke signifikant anderledes end dem, der blev set med natriumchlorid-opløsning (12 ± 35 ms). Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de grupper, der fik henholdsvis droperidol og natriumchlorid-opløsning, hvad angik antallet af patienter med en QTc-forlængelse over 10 % i forhold til baseline. Der var ingen tegn på droperidol-forårsaget QTc-forlængelse efter kirurgi.

Der blev ikke set ektopiske hjerteslag i de elektrokardiografiske data eller optagelser med 12 afledninger i den perioperative periode. I det komparative aktive behandlingskontrollerede studie med 0,75 mg intravenøst droperidol blev der identificeret en signifikant forlængelse af QTc-intervallet (maksimum 17 ± 9 ms to minutter efter injektion af droperidol sammenlignet med QTc-målingen før behandling), med et signifikant lavere QTc-interval efter 90 minutter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Virkningen af en enkelt intravenøs dosis indtræder 2-3 minutter efter administration. De beroligende og sedative virkninger varer som regel i 2 til 4 timer, men patientens årvågenhed kan være påvirket i op til 12 timer.

Fordeling

Efter intravenøs administration falder plasmakoncentrationen hurtigt i løbet af de første 15 minutter; dette er en uafhængigt af metabolisme omfordeling af det aktive stof. Plasmaproteinbindingsgraden er 85-90 %. Fordelingsvolumen er cirka 1,5 l/kg.

Metabolisme

Droperidol bliver i udstrakt grad metaboliseret i leveren og undergår oxidering, dealkylering, demethylering og hydroxylering via cytokrom P450-isoenzym 1A2 og 3A4 og i mindre grad via 2C19. Metabolitterne er uden neuroleptisk virkning.

Elimination

Elimination foregår primært via metabolisme; 75 % udskilles via nyrerne. Kun 1 % af det aktive stof udskilles uændret i urinen og 11 % i fæces. Plasmaclearance er 0,8 (0,4-1,8) l/min. Eliminationshalveringstiden (t½ß) er 134 ± 13 min.

Pædiatrisk population

I et studie med 12 børn (i alderen 3,5 til 12 år) var de rapporterede værdier for fordelingsvolumen og clearance lavere end for den voksne population (henholdsvis 0,58 ± 0,29 l/kg og 4,66 ± 2,28 ml/kg\*min) og faldt parallelt. Eliminationshalveringstiden (101,5 ± 26,4 min) svarede til værdien set hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet ved gentagne doser, genotoksisk eller karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

Elektrofysiologiske *in vitro-* og *in vivo-*studier indikerer en samlet risiko for at droperidol forlænget QT-intervallet hos mennesker.

Hos mennesker er den frie maksimale plasmakoncentration cirka 4 gange højere til 25 gange lavere end de droperidolkoncentrationer, der påvirker de undersøgte endpoints i de forskellige *in vitro-* og *in vivo-*testsystemer, der blev anvendt til at vurdere lægemidlets påvirkning på kardiel repolarisering. Plasmaniveauerne falder med cirka én størrelsesorden i de første tyve minutter efter administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Vinsyre

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Uforligeligt med barbiturater.

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

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter fortynding

Droperidols kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist:

* med glucose 50 mg/ml (5 %) opløsning i PVC- infusionsposer og PVC-fri infusionsposer og polypropylensprøjter i 48 timer ved 25 °C.
* med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i PVC-infusionsposer og PVC-fri infusionsposer og polypropylensprøjter i 48 timer ved 25 °C.
* med morfin i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i polypropylensprøjter i 14 dage ved 25 °C og ved 2 til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke bliver anvendt omgående, er opbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding og anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampul med 1 ml (brunt glas, type I).

Pakningsstørrelser: Æske med 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen skal undersøges visuelt inden administration. Anvend kun opløsningen, hvis den er klar og farveløs og uden synlige partikler.

Til brug ved PCA: Træk droperidol og morfin op i en sprøjte, og tilsæt natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning op ønsket volumen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1,25 mg/ml: 69294

2,5 mg/ml: 69295

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-