

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dehydrobenzperidol 2,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 2,5 mg droperidolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natriumia < 23 mg/ml (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Tämän droperidolia sisältävän injektionesteen pH on 3,0–3,8 ja sen osmolaliteetti on noin 300 mOsm/kg H₂O.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dehydrobenzperidol on tarkoitettu:

- leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisyyn ja hoitoon aikuisille, sekä toisen linjan vaihtoehtona lapsille (2–11-vuotiaat) ja nuorille (12–18-vuotiaat)
- morfiinin ja sen johdannaisten aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuispotilaille, jotka itse annostelevat kipulääkettä PCA-pumpulla leikkauksen jälkeen.

Droperidolin annostelussa on noudatettava tiettyjä varotoimia, katso kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisy ja hoito.

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

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat): 0,625 mg (0,25 ml)

Potilaat, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta: 0,625 mg (0,25 ml)

Pediatriset potilaat

Lapset (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–18-vuotiaat): 10–50 mikrogrammaa/kg (korkeintaan 1,25 mg).

Alle 2-vuotiaat lapset: Ei suositella.

Droperidoliannos olisi mieluiten annettava 30 minuuttia ennen kirurgisen toimenpiteen arvioitua päättymisajankohtaa. Annos voidaan tarvittaessa uusia 6 tunnin välein.

Annos on määritettävä potilaskohtaisesti. Annoksen määrittämisessä on huomioitava potilaan ikä, paino, muiden lääkevalmisteiden käyttö sekä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen tyyppi.

Morfiinin ja sen johdannaisten aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy aikuispotilailla, jotka itse annostelevat kipulääkettä PCA-pumpulla leikkauksen jälkeen.

Aikuiset: 15–50 mikrogrammaa droperidolia/1 mg morfiinia, korkeintaan 5 mg droperidolia päivässä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta: Tietoa PCA-annostuksesta ei ole.

Pediatriset potilaat

Lapset (2–11-vuotiaat) ja nuoret (12–18-vuotiaat): Ei tarkoitettu PCA-annosteluun.

Jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan kammioarytmian riski, on hänen tilaansa seurattava jatkuvalla pulssioksimetrialla 30 minuutin ajan jokaisen yksittäisen laskimonsisäisen annoksen jälkeen.

Antotapa

Laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Katso myös kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1.

4.3 Vasta-aiheet

Dehydrobenzperidol on vasta-aiheista potilaille

- joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jotka ovat yliherkkiä butyrofenoneille
- joiden QT-ajan tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt ($QT_c > 450$ ms naisilla ja > 440 ms miehillä). Tämä koskee myös potilaita, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika tai joiden suvussa esiintyy synnynnäistä pitkää QT-aikaa, sekä potilaita, joita hoidetaan lääkkeillä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5).
- joilla on hypokalemia tai hypomagnesemia
- joilla on bradykardia (syke alle 55 lyöntiä minuutissa)
- jotka samanaikaisesti saavat hoitoa, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa
- joilla on feokromosytooma
- jotka ovat koomassa
- joilla on Parkinsonin tauti
- jotka sairastavat vaikeaa masennusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keskushermosto

Droperidoli voi lisätä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden aiheuttamaa keskushermoston lamaa. Kaikkia anestesiapotilaita, joille annetaan tehokkaasti keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä tai joilla on keskushermostolaman oireita, on seurattava huolellisesti.

Samanaikainen metoklopramidin ja muiden psykoosilääkkeiden käyttö voi johtaa ekstrapyramidaalioireisiin, ja siksi näitä yhdistelmiä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Valmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tai on ollut epilepsia, tai jos hänellä on jokin epilepsialle tai kouristuksille altistava sairaus.

Sydän ja verisuonisto

Droperidolin annon jälkeen on ilmennyt lievää tai kohtalaista hypotensiota, joskus myös (reflektorista) takykardiaa. Tämä vaikutus menee yleensä ohi itsestään. Jos hypotensio jostain syystä jatkuu, on hypovolemian mahdollisuus huomioitava ja sopiva nestekorvaushoito aloitettava.

Sellaisten potilaiden tila, joilla on tai joilla epäillään olevan jokin alla luetelluista sydämen rytmihäiriöiden riskitekijöistä, on arvioitava huolellisesti ennen droperidolin antoa

- aikaisempi merkittävä sydänsairaus, mukaan lukien vakava kammioarytmia, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sinussolmukkeeseen toimintahäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus ja vasemman sydänkammion hypertrofia
- suvussa esiintynyt äkkikuolema
- munuaisten vajaatoiminta (etenkin pitkäaikaisen dialyysihoidon yhteydessä)
- merkittävä krooninen keuhkohtaumatauti ja hengitysvajaus
- jokin elektrolyyttihäiriöiden riskitekijä (esim. laksatiiveja, glukokortikoideja tai kaliumhukkaa aiheuttavia diureetteja käyttävät potilaat, insuliinin anto akuuttitilanteissa tai potilaat, joilla on pitkään jatkunutta oksentelua ja/tai ripulia).

Seerumin elektrolyytti- ja kreatiinipitoisuus on määritettävä ja QT-ajan pidentyminen on suljettava pois ennen droperidolin käyttöä, jos potilaalla on jokin sydämen rytmihäiriöille altistava riskitekijä.

Jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan kammioarytmian riski, on hänen tilaansa seurattava jatkuvalla pulssioksimetrialla 30 minuutin ajan jokaisen yksittäisen laskimonsisäisen annoksen jälkeen.

Yleistä

QT-ajan pidentymisen ehkäisemiseksi on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka käyttävät elektrolyyttitasapainoa (hypokalemia ja/tai hypomagnesemia) mahdollisesti häiritseviä lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit, laksatiivit ja glukokortikoidit.

Sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP) CYP1A2:n, CYP3A4:n tai molempien aktiivisuutta estävät aineet voivat hidastaa droperidolin metabolanopeutta ja pidentää sen farmakologista vaikutusta. Siksi varovaisuuteen on syytä annosteltaessa droperidolia samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Sellaisten potilaiden tilaa, joilla on tai on aikaisemmin ollut alkoholiongelma tai epäillään alkoholiongelmaa tai jotka ovat viime aikoina käyttäneet runsaasti alkoholia, on arvioitava huolellisesti ennen droperidolin käyttöä.

Droperidolihoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy selittämätöntä hypertermiaa, sillä se voi olla merkki neuroleptien käytön yhteydessä raportoidusta malignista neuroleptioireyhtymästä.

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Dehydrobenzperidol-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Annosta on pienennettävä iäkkäille potilaille sekä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeitä, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan QT-ajan pitenemisestä johtuvaa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*), ei pidä käyttää samanaikaisesti droperidolin kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet
- makrolidiantibiootit
- fluorokinoloniantibiootit
- antihistamiinit

- tietyt psykoosilääkkeet
- malarialääkkeet
- sisapridi, domperidoni, metadoni, pentamidiini.

Ekstrapyramidaalioireita aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten metoklopramidin ja muiden neuroleptien, samanaikainen käyttö voi lisätä näiden oireiden ilmaantumista ja siksi yhteiskäyttöä tulee välttää.

Alkoholipitoisten juomien ja lääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Lääkkeet, joiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta

QT-ajan pidentymisen riskin pienentämiseksi on varovaisuutta noudatettava potilailla, jotka saavat elektrolyyttitasapainoa (hypokalemia ja/tai hypomagnesemia) mahdollisesti häiritseviä lääkkeitä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi kaliumhukkaa aiheuttavat diureetit, laksatiivit ja glukokortikoidit.

Droperidoli voi voimistaa rauhoittavien lääkkeiden, kuten barbituraattien, bentsodiatsepiinien ja morfiinijohdannaisien, vaikutusta. Sama koskee verenpainelääkkeitä, jolloin droperidolin anto voi johtaa ortostaattiseen hypotensioon.

Kuten muutkin rauhoittavat lääkkeet, droperidoli voi pahentaa opioidien aiheuttamaa hengityslamaa.

Koska droperidoli salpaa dopamiinireseptoreja, se saattaa myös estää dopamiiniagonistien (kuten bromokriptiinin, lisuridin ja L-dopan) vaikutusta.

Sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP) CYP1A2:n, CYP3A4:n tai molempien aktiivisuutta estävät aineet voivat hidastaa droperidolin metabolanopeutta ja pidentää sen farmakologista vaikutusta. Varovaisuuteen on siis syytä, jos droperidolia annetaan samanaikaisesti CYP1A2:n estäjien, CYP3A4:n estäjien tai näiden molempien entsyymien estäjien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vähäiset kliiniset tiedot eivät ole osoittaneet epämuodostumia aiheuttavan riskin suurenemista.

Droperidoli ei ole osoittautunut teratogeeniseksi rotilla. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalista kehitystä koskevien vaikutusten selvittämiseksi.

Vastasyntyneillä on kuvattu tilapäisiä neurologisia ekstrapyramidaalityyppisiä häiriöitä tapauksissa, joissa äidit olivat saaneet pitkäaikaista neuroleptihoitoa suurilla annoksilla. Käytännössä varmuuden vuoksi droperidolia ei tulisi käyttää raskauden aikana. Raskauden loppuvaiheessa, jos käyttö on välttämätöntä, vastasyntyneen neurologisia toimintoja suositellaan seuraamaan.

Imetys

Koska butyrofenonien ryhmään kuuluvien neuroleptien tiedetään erittyvän rintamaitoon, on imettävien äitien droperidolihoito rajoitettava yhteen annokseen. Annoksen toistamista ei suositella.

Hedelmällisyys

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Droperidolin kliinistä vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole osoitettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dehydrobenzperidolilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden on vältettävä autolla ajoa ja koneiden käyttöä 24 tunnin ajan droperidolin annon jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisessä käytössä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus ja sedaatio. Harvemmin on myös raportoitu hypotensiota, sydämen rytmihäiriötä, malignia neuroleptioireyhtymää (NMS) ja siihen liittyviä oireita, liikehäiriötä (kuten dyskinesiaa) sekä ahdistuneisuutta ja agitaatiota.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100– < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000– < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000– < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/1 0000	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				Veren dyskrasiat	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, angio- neuroottinen edeema, yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Antidiureetti- sen hormonin epäasianmu- kainen erityy
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneis- uus, levottomuus/ akatisia	Sekavuustilat, agitaatio	Dysforia	Hallusinaatiot
Hermosto	Uneliaisuus	Dystonia, silmien kiertoliikkeet (okulogyraatio)		Ekstrapyrami- daalioireet, kouristukset, vapina	Epileptiset kohtaukset, Parkinsonin tauti
Sydän		Takykardia, huimaus	Sydämen rytmihäiriöt, mukaan lukien kammio- arytmiat	Sydämen- pysähdys, kääntyvien kärkien takykardia (<i>torsades de pointes</i>), QT- ajan pidentyminen EKG:ssä	
Verisuonisto	Hypotensio				Pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina					Bronkospasmi, laryngospasmi
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Neurolepti- oireyhtymä (NMS)	Akkikuolema	

Neuroleptioireyhtymään mahdollisesti liittyviä oireita, kuten ruumiinlämmön vaihtelu, jäykkyys ja kuume, on ajoittain raportoitu. Myös mielialan muutoksia, kuten sekavuustiloja tai agitaatiota ja tajunnantason vaihtelua, on todettu. Autonomiseen hermostoon liittyvät häiriötilat voivat ilmetä takykardiana, verenpaineen vaihteluna, voimakkaana hikoiluna/syljenerityksenä ja vapinana. Äärimmäisissä tapauksissa NMS-oireyhtymä voi johtaa koomaan tai munuaisten ja/tai maksan sapen häiriöihin.

Yksittäisiä amenorrea-, galaktorrea-, gynekomastia-, hyperprolaktinemia- ja oligomenorreatapauksia sekä vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymätapauksia on raportoitu pitkäaikaisen altistumisen yhteydessä psykiatrisissa käyttöaiheissa.

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Droperidolin yliannostusoireet ilmenevät lääkeaineen farmakologisten vaikutusten korostumisena.

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen oireita ovat psyykinen välinpitämättömyys ja potilaan vaipuminen uneen, johon joskus liittyy verenpaineen lasku.

Suuremmilla annoksilla tai herkällä potilailla saatetaan todeta ekstrapyramidaalisia häiriöitä (syljeneritystä, epänormaaleja liikkeitä, joskus lihasjäykkyyttä). Toksisilla annoksilla saattaa esiintyä kouristuksia.

Harvoja tapauksia, joissa on ilmennyt QT-ajan pitenemistä, kammioarytmiaa sekä äkkikuolemia, on raportoitu.

Hoito

Droperidolille ei tunneta spesifistä vasta-ainetta, mutta ekstrapyramidaalioireiden hoitoon pitää antaa antikolinergeja.

Droperidolin yliannostustapauksissa on potilasta seurattava tarkoin QT-ajan pidentymisen varalta.

Lisäksi on arvioitava, onko potilaalla kääntyvien kärkien takykardialle (*torsades de pointes*) altistavia tekijöitä, kuten elektrolyyttihäiriöitä (erityisesti hypokaleemiaa tai hypomagneemiaa) tai bradykardiaa.

Voimakasta hypotensiota on hoidettava lisäämällä kiertävän nesteen määrää sekä muilla asianmukaisilla toimenpiteillä. Hengitystiet on pidettävä avoimina, ja riittävä hapensaanti varmistettava tarvittaessa nieluputken tai intubaation avulla.

Potilasta on tarpeen mukaan tarkkailtava vähintään 24 tuntia ja tarvittaessa kauemminkin. Ruumiinlämmöstä ja riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Butyrofenonijohdokset, ATC-koodi: N05AD08

Droperidoli on butyrofenoneihin kuuluva neurolepti. Sen farmakologisen profiilin pääpiirteitä ovat

dopamiinisalpaus sekä lievät α_1 -adrenolyttiset vaikutukset. Droperidolilla ei ole antikolinergista tai antihistamiinivaikutusta.

Droperidolin dopaminergisten reseptoreiden toimintaa estävä vaikutus area postremaan kemoreseptorialueella antaa sille tehokkaan antiemeettisen vaikutuksen. Droperidoli on erityisen hyödyllinen kirurgisten toimenpiteiden jälkeisen ja/tai opioidikipulääkkeiden aiheuttaman oksentelun ja/tai pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemisessä ja hoidossa.

0,15 mg/kg droperidoliannos laskee keskiverenpainetta, mikä johtuu aluksi sydämen minuuttitilavuuden pienentymisestä ja myöhemmin sydämen esikuormituksen vähentymisestä. Nämä muutokset tapahtuvat sydänlihaksen supistuvuuden tai verisuonivastuksen muutoksista riippumatta. Droperidoli ei vaikuta sydänlihaksen supistumiskykyyn eikä sydämen sykkeeseen, joten sillä ei ole negatiivista inotrooppista vaikutusta. Sen aiheuttama lievä α_1 -adrenerginen salpaus voi johtaa lievään hypotensioon sekä perifeeristen verisuonten vastuksen pienenemiseen ja mahdollisesti keuhkovaltimopaineen alenemiseen (etenkin jos paine on ollut poikkeuksellisen korkea). Droperidoli saattaa myös vähentää adrenaliinin aiheuttamia rytmihäiriöitä, mutta se ei estä muuntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä.

0,2 mg/kg droperidoliannoksella on spesifinen sydämen rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus, sillä se vaikuttaa sydänlihaksen supistumiskykyyn (refraktaariajan pidentyminen) ja alentaa verenpainetta.

Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin pieniannoksiseen droperidolihoitoon liittyviä QTc-muutoksia, kun droperidolia käytettiin postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon. Toinen tutkimuksista oli lumekontrolloitu (annokset 0,625 mg ja 1,25 mg laskimoon) ja toisessa tutkimuksessa droperidolia verrattiin toiseen vaikuttavaan aineeseen (annos 0,75 mg laskimoon). Molemmat tutkimukset tehtiin yleisanestesiatilanteissa. Näissä tutkimuksissa havaittiin QT-ajan pidentymistä 3–6 minuutin kuluttua 0,625 mg:n (15 ± 40 ms) ja 1,25 mg:n (22 ± 41 ms) droperidoliannosten käytön jälkeen. Nämä muutokset eivät eronneet merkittävästi lumeryhmän keittosuolaliuoksella havaituista muutoksista (12 ± 35 ms). Droperidoli- ja keittosuolaryhmissä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden määrässä, joiden QTc-ajan pidentyminen oli yli 10 % lähtötilanteesta. Leikkauksenjälkeistä QTc-ajan pidentymistä ei voitu osoittaa droperidolin aiheuttamaksi.

Ektooppista rytmiä ei havaittu EKG-käyrissä eikä 12-kytkentäisissä mittauksissa perioperatiivisen jakson aikana. Vaikuttavia aineita vertailevassa tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin 0,75 mg droperidolia laskimoon, havaittiin merkittävää QTc-ajan pidentymistä droperidoliryhmässä (korkeintaan 17 ± 9 ms kahden minuutin kuluttua droperidoli-injektiosta verrattuna ennen hoitoa mitattuun QTc-aikaan). QTc-aika lyheni huomattavasti 90 minuutin jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Yhden laskimoon annetun annoksen vaikutus tulee näkyviin 2–3 minuutin kuluttua sen annosta. Rauhoittava ja sedatiivinen vaikutus kestää yleensä 2–4 tuntia, mutta lääke voi vaikuttaa potilaan vireyteen jopa 12 tunnin ajan.

Jakautuminen

Laskimoon annettuna pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti ensimmäisen 15 minuutin aikana. Kyseessä on metaboliasta riippumaton lääkeaineen uudelleenjakautuminen elimistöön. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 85–90 %. Jakautumistilavuus on noin 1,5 l/kg.

Metabolia

Droperidoli metaboloituu pääosin maksassa, jossa se oksidoituu, dealkyloituu, demetyloituu ja hydroksyloituu sytokromi P450 -isoentsyymien 1A2 ja 3A4 sekä jossain määrin 2C19 vaikutuksesta. Metaboliiteilla ei ole neuroleptistä vaikutusta.

Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiassa metaboloitumisen kautta. 75 % annoksesta erittyy munuaisten kautta. Vain 1 % vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja 11 % ulosteeseen.

Plasmapuhdistuma on 0,8 (0,4–1,8) l/min. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on 134 ± 13 minuuttia.

Pediatriset potilaat

Kahdelletoista lapselle (iältään 3,5–12 vuotta) tehdyssä tutkimuksessa ilmoitetut jakaantumistilavuuden ja puhdistuman arvot ($0,58 \pm 0,29$ l/kg ja $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min) olivat pienempiä kuin aikuispotilailla havaitut arvot, ja ne pienenevät samassa suhteessa. Eliminaation puoliintumisaika ($101,5 \pm 26,4$ min) oli samanlainen kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Elektrofysiologiset *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että droperidolin käytössä ihmisille on olemassa riski QT-ajan pidentymiselle.

Ihmisillä vapaan lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa voi vaihdella välillä 4 kertaa suurempi – 25 kertaa pienempi kuin ne droperidolipitoisuudet, jotka todettiin tämän lääkkeen vaikutusta sydämen repolarisaatioon arvioivien *in vitro*- ja *in vivo* -koejärjestelmien päätepisteissä. Pitoisuudet plasmassa pienenevät noin yhden potenssiluokan verran ensimmäisen 20 minuutin kuluessa annosta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Valmisteesta ei todennäköisesti aiheudu riskiä ympäristölle, kun sitä käytetään potilaille lääkärin määräyksen mukaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Viinihappo
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmiste on yhteensopimaton barbituraattien kanssa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Laimennettuna: Droperidolin ja morfiinisulfaatin yhteensopivuus (14 vrk, huoneenlämmössä) on osoitettu muoviruiskuissa, 0,9 % natriumkloridiliuoksessa. Mikrobiologisesti kannalta laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun ja avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu, kullanuskea ampulli, joka sisältää 1 ml:n injektionestettä. Ampullit on pakattu 10 ampullin pahvipakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkastettava ennen käyttöä ja sen saa käyttää vain, jos liuos on kirkas ja väritön eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttö PCA-pumpun kanssa: Vedä droperidolia ja morfiinia ruiskuun ja laimenna oikeaan tilavuuteen 0,9 % natriumkloridilla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Alankomaat
+31 (0) 237200822

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22439

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.02.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2018