

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Droperidol Rotexmedica 2,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2,5 mg Droperidol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium < 23 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

pH-Wert: 3,2–3,6

Osmolarität: 260–320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Erwachsenen und als Therapie der 2. Wahl bei Kindern und Jugendlichen.
- Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen, induziert durch Morphinderivate bei der postoperativen patientenkontrollierten Analgesie (PCA).

Zu Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Droperidol: siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

Erwachsene: 0,625 mg bis 1,25 mg (0,25 bis 0,5 ml).

Ältere Patienten: 0,625 mg (0,25 ml)

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen: 0,625 mg (0,25 ml)

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre): 20 bis 50 Mikrogramm/kg (bis zu einer Höchstdosis von 1,25 mg).

Kinder (unter 2 Jahre): Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Zur Vorbeugung von PONV sind Antiemetika indiziert bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Das Risiko sollte anhand von anerkannten Skalen oder Scores überprüft werden, wie z. B. dem modifizierten APFEL-Score.

Es wird empfohlen, Droperidol 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende zu verabreichen. Weitere Dosen können je nach Bedarf alle 6 Stunden verabreicht werden.

Bei Erwachsenen kann die Prävention von frühem Erbrechen und später Übelkeit durch Dosen über 0,75 mg, aber nicht höher als 1,25 mg verbessert werden.

Bei Erwachsenen und Kindern sind höhere Dosen mit einem erhöhten Risiko von Sedierung und Schläfrigkeit verbunden.

Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, induziert durch Morphinderivate bei der postoperativen Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA).

Erwachsene: 15 bis 50 Mikrogramm Droperidol pro mg Morphin, bis zu einer Maximaldosis von 5 mg Droperidol pro Tag.

Ältere Patienten (über 65 Jahre), Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen: Es stehen keine Daten bezüglich der PCA zur Verfügung.

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre): bei PCA nicht indiziert.

Bei Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Arrhythmie oder einem vermuteten Risiko hierfür sollte eine fortlaufende Puls-Oximetrie durchgeführt und nach jeder i. v. Injektion für 30 Minuten fortgesetzt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1.

4.3 Gegenanzeigen

Droperidol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Droperidol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Butyrophe none
- Bekanntem oder vermutetem verlängerten QT-Intervall (QTc > 450 ms bei Frauen und > 440 ms bei Männern). Dies gilt auch für Patienten mit kongenital verlängertem QT-Intervall, Patienten mit kongenital verlängertem QT-Intervall in der Familienanamnese und Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen aufgrund der Verlängerung des QT-Intervalls ein Risiko für Torsade de Pointes haben (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
- Bradykardie (< 55 Herzschläge pro Minute)
- Bekannter Begleitmedikation, die zu Bradykardie führen kann.
- Phäochromozytom
- Komatösen Zuständen
- Parkinson-Krankheit
- Schwerer Depressionen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zentrales Nervensystem

Droperidol kann die durch andere ZNS-depressiv wirkenden Arzneimittel hervorgerufene ZNS-Depression verstärken. Patienten unter Allgemeinanästhesie oder Arzneimitteln mit ausgeprägt ZNS-dämpfender Wirkung sowie Patienten, die Symptome einer ZNS-Depression zeigen, sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid und anderen Neuroleptika kann zu einer Zunahme extrapyramidaler Symptome führen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie (oder Epilepsie in der Anamnese)

und mit Erkrankungen, die zu erhöhter Epilepsie- oder Krampftendenz führen.

Herz-Kreislauf-System

Leichte bis mäßige Hypotonie und gelegentliche (Reflex-)Tachykardie sind bei der Anwendung von Droperidol beobachtet worden. Diese Reaktion klingt für gewöhnlich spontan ab. Bei persistierender Hypotonie sollte jedoch eine mögliche Hypovolämie in Betracht gezogen werden und ein entsprechender Flüssigkeitsausgleich erfolgen.

Patienten, die folgende Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien aufweisen oder bei denen ein entsprechender Verdacht besteht, sollten vor der Anwendung von Droperidol genau untersucht werden:

- Schwere Herzkrankheit in der Anamnese einschließlich schwerer ventrikulärer Arrhythmie, AV-Block 2. oder 3. Grades, Sinusknoten-Dysfunktion, kongestive Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit und linksventrikuläre Hypertrophie
- Plötzlicher Herztod in der Familienanamnese
- Niereninsuffizienz (besonders bei chronischen Dialysepatienten)
- Schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Ateminsuffizienz
- Risikofaktoren für Elektrolytstörungen, z. B. bei Patienten, die Abführmittel, Glucocorticoide oder nicht-kaliumsparende Diuretika einnehmen, in Zusammenhang mit der Anwendung von Insulin in akuten Fällen oder bei Patienten mit länger andauerndem Erbrechen und/oder Diarrhoe

Bei Patienten mit einem Risiko für kardiale Arrhythmien müssen vor der Anwendung von Droperidol die Serumelektrolytwerte und der Kreatininwert kontrolliert und eine QT-Verlängerung ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Arrhythmie oder einem vermuteten Risiko hierfür, sollte eine fortlaufende Puls-Oximetrie durchgeführt und nach jeder i. v. Injektion für 30 Minuten fortgesetzt werden.

Allgemein

Um einer QT-Verlängerung vorzubeugen, ist besondere Vorsicht bei Patienten geboten, die Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie) führen können, wie z. B. nicht-kaliumsparende Diuretika, Abführmittel und Glucocorticoide.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, könnten den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkdauer verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn starke CYP1A2- und CYP3A4-Hemmer gleichzeitig mit Droperidol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, bei denen ein Alkoholmissbrauch bekannt ist oder vermutet wird oder die aktuell große Mengen an Alkohol zu sich genommen haben, sollten vor der Gabe von Droperidol sorgfältig untersucht werden.

Im Falle einer ungeklärten Hyperthermie muss die Behandlung unbedingt abgebrochen werden, da dies ein Anzeichen eines malignen neuroleptischen Syndroms sein kann.

**Droperidol Rotexmedica 2,5 mg/ml
Injektionslösung**

Unter Behandlung mit Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, zeigen oftmals erworbene Risikofaktoren für VTE. Deshalb sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Droperidol identifiziert und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

Die Dosis sollte für ältere Personen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert
Arzneimittel, die bekanntermaßen durch QT-Verlängerung Torsade de Pointes hervorrufen, dürfen nicht gleichzeitig mit Droperidol angewendet werden. Beispiele dafür sind:

- Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol)
- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
- Fluorchinolon-Antibiotika (z. B. Sparfloxacin)
- Antihistaminika (z. B. Astemizol, Terfenadin)
- Bestimmte Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid, Thioridazin)
- Antimalaria-Mittel (z. B. Chloroquin, Halofantrin)
- Cisaprid, Domperidon, Methadon, Pentamidin.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die extrapyramidale Symptome hervorrufen, z. B. Metoclopramid und andere Neuroleptika, kann zu einer erhöhten Inzidenz dieser Symptome führen und sollte daher vermieden werden.

Der Konsum alkoholischer Getränke oder alkoholhaltiger Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung geboten

Vorsicht ist geboten, wenn Droperidol gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern.

Um einer QT-Verlängerung vorzubeugen, ist besondere Vorsicht bei Patienten geboten, die Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie) führen können, wie z. B. nicht-kaliumsparende Diuretika, Abführmittel und Glucocorticoide.

Droperidol kann die Wirkung von Beruhigungsmitteln (Barbiturate, Benzodiazepine, Morphinderivate) verstärken. Dasselbe gilt für antihypertensive Arzneimittel, was eine orthostatische Hypotonie zur Folge haben kann.

Wie andere Beruhigungsmittel kann auch Droperidol die respiratorisch-depressive Wirkung von Opioiden verstärken.

Da Droperidol Dopamin-Rezeptoren blockiert, kann die Wirkung von Dopamin-Agonisten wie z. B. Bromocriptin, Lisurid und L-Dopa abgeschwächt sein.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP) CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, können den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkdauer verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Droperidol gleichzeitig mit CYP1A2-Hemmern (z. B. Ciprofloxacin, Ticlopidin), CYP3A4-Hemmern (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Verapamil) oder Hemmern beider Isoenzyme (z. B. Cimetidin, Mibefradil) angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine begrenzte Menge an klinischen Daten hat keine Zunahme eines Risikos für Fehlbildungen aufgezeigt.

An Ratten ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Droperidol. Tierstudien geben nur unzureichend Aufschluss über die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Embryo/Fötus, Geburt und postnatale Entwicklung.

Bei Neugeborenen, deren Mütter unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Neuroleptika standen, wurden vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidaler Natur festgestellt. In der Praxis ist es, als Vorsichtsmaßnahme, vorzuziehen, Droperidol während der Schwangerschaft nicht anzuwenden. Sollte im fortgeschrittenen Stadium einer Schwangerschaft die Anwendung notwendig sein, wird die Kontrolle der neurologischen Funktionen des Neugeborenen empfohlen.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ in die Muttermilch ausgeschieden werden; die Behandlung mit Droperidol sollte auf eine einzige Applikation beschränkt werden. Eine wiederholte Anwendung wird nicht empfohlen.

Fertilität

In Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigten sich keine Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Wirkung von Droperidol auf die Fertilität ist noch nicht geklärt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Droperidol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sollten bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Droperidol keine Fahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Laut klinischen Erfahrungsberichten sind Benommenheit und Sedierung die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Weniger häufig wurden ferner Hypotonie, kardiale Arrhythmie, malignes neuroleptisches

Syndrom (NMS) und Symptome in Zusammenhang mit NMS sowie zusätzlich Bewegungsstörungen wie Dyskinesie und Fälle von Angst oder motorische Unruhe beobachtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Gelegentlich wurden Symptome beobachtet, die potenziell mit einem NMS assoziiert sind, z. B. veränderte Körpertemperatur, Muskelstarre und Fieber. Veränderungen des mentalen Zustands mit Verwirrtheit oder motorischer Unruhe und Bewusstseinsveränderungen wurden beobachtet. Eine Instabilität des vegetativen Nervensystems kann sich als Tachykardie, schwankender Blutdruck, starkes Schwitzen/Speichelfluss und Tremor manifestieren. In Extremfällen kann NMS zu Koma, Störungen der Nierenfunktion und/oder hepatobiliären Störungen führen.

Vereinzelte Fälle von Amenorrhö, Galaktorrhö, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie und Oligomenorrhö waren assoziiert mit Langzeitexposition bei psychiatrischen Indikationen.

Unter Behandlung mit Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose, berichtet worden – die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung von Droperidol entsprechen einer Verlängerung seiner pharmakologischen Wirkung.

Die Symptome einer unbeabsichtigten Überdosierung sind psychische Indifferenz mit Übergang zu Schlafzuständen, manchmal in Verbindung mit erniedrigtem Blutdruck. Bei höherer Dosis oder empfindlichen Patienten können extrapyramidale Störungen auftreten (verstärkter Speichelfluss, abnormale Bewegungen, manchmal Muskelstarre). Bei toxischen Dosierungen können Krämpfe auftreten.

Selten wurden Fälle eines verlängerten QT-Intervalls, einer ventrikulären Arrhythmie und eines plötzlichen Herztods beobachtet.

Behandlung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Wenn jedoch extrapyramidale Reaktionen auftreten, sollte ein Anticholinergikum verabreicht werden.

Bei einer Überdosierung mit Droperidol sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen eines verlängerten QT-Intervalls überwacht werden. Faktoren, die Torsade de Pointes begünstigen, z. B. Störungen im Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutdyskrasie	
Erkrankungen des Immun- systems			Anaphylaktische Re- aktion; Angioödem; Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Unzureichende Se- kretion des antidiu- retischen Hormons
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände; Unruhe/Akathisie;	Verwirrheitszustände; motorische Unruhe	Dysphorie	Halluzinationen
Erkrankungen des Nerven- systems	Benommenheit	Dystonie; Okulogyration		Extrapyramidale Störungen; Krampfanfälle; Tremor	Epileptische Anfälle; Parkinson-Krankheit; psycho-motorische Hyperaktivität; Koma
Herzerkrankungen		Tachykardie; Schwindel	Kardiale Arrhythmien, einschließlich ventri- kulärer Arrhythmien	Herzstillstand, Torsade de Pointes; verlängertes QT-Inter- vall im EKG	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie				Synkope
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und des Mediastinums					Bronchospasmus; Laryngospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malignes neurolep- tisches Syndrom (NMS)	Plötzlicher Herztod	

oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie, sollten berücksichtigt werden.

Eine ausgeprägte Hypotonie sollte durch Erhöhung des Zirkulationsvolumens und andere geeignete Maßnahmen behandelt werden. Auf die Freihaltung der Atemwege und ausreichende Sauerstoffzufuhr ist zu achten; die Verwendung einer Larynxmaske oder eines endotrachealen Tubus können erforderlich sein.

Falls erforderlich, sollte der Patient für 24 Stunden oder länger unter Beobachtung stehen; für eine Stabilisierung der Körpertemperatur und ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Butyrophenon-Derivate
ATC-Code: N05AD08

Droperidol ist ein Butyrophenon-Neuroleptikum. Sein pharmakologisches Profil ist hauptsächlich durch eine Dopamin-hemmende und eine schwache α_1 -adrenolytische Wirkung gekennzeichnet. Droperidol hat keine anticholinergische und antihistaminerge Wirkung.

Die hemmende Wirkung von Droperidol auf dopaminerge Rezeptoren in der Chemotrigger-Zone der Area postrema ruft einen stark antiemetischen Effekt hervor, besonders wirksam bei der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen und/oder induziert durch Opiode.

Bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg führt Droperidol zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, verursacht zunächst durch einen Abfall des kardialen Outputs, nachfolgend durch eine Verminderung des kardialen Preloads. Diese Änderungen treten unabhängig von einer Veränderung in der myokardialen Kontraktilität oder des vaskulären Widerstands auf. Droperidol beeinträchtigt weder die myokardiale Kontraktilität noch die Herzfrequenz und hat deshalb keine negative inotrope Wirkung. Seine schwache Blockade von α_1 -adrenergen Rezeptoren kann eine mäßige arterielle Hypotonie und eine Verringerung des peripheren vaskulären Widerstands verursachen und den Pulmonalarteriendruck senken (besonders, wenn dieser bereits erhöht ist). Es kann auch die Inzidenz von durch Epinephrin ausgelösten Arrhythmien reduzieren, verhindert aber nicht andere Formen von kardialen Arrhythmien.

PONV

In einer systematischen Untersuchung von 222 Studien zur Prävention von PONV war das Risiko für PONV wesentlich geringer im Vergleich mit Placebo nach RR (95%-Konfidenzintervall) 0,65 (0,60–0,71) für Übelkeit, 0,65 (0,61–0,70) für Erbrechen und 0,62 (0,58–0,67) für Übelkeit und Erbrechen zusammen.

In einer kombinierten Analyse von 2061 PONV-Hochrisiko-Patienten war 1,25 mg Droperidol effektiver als 4 mg Ondansetron oder 0,625 mg Droperidol bei der Verhinderung von Übelkeit ($p < 0,05$; keine Übelkeit 43 %, 29 % bzw. 29 %), bei der Verhinderung von Erbrechen (komplettes Ansprechen 0–24 Stunden 56 %, 53 %, 48 %) und

reduzierte die Notwendigkeit für Notfallmedikation (26 %, 34 %, 32 %).

Monotherapie

In einer Meta-Analyse wurden Daten aus 74 klinischen Studien mit 5351 Patienten untersucht, die mit 24 verschiedenen Droperidol-Behandlungsschemata behandelt wurden, und 3372 Patienten, die Placebo oder gar keine Behandlung erhielten. Es wurde das Auftreten von PONV in der frühen (0–6 Stunden) und späten postoperativen Phase (0–24 Stunden) bei Erwachsenen und Kindern analysiert (siehe Tabelle auf Seite 4).

Frühe und späte Ergebnisse nach Droperidol im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung. Die gezeigten Prozentwerte beziehen sich auf die Inzidenz von Übelkeit oder Erbrechen.

Droperidol war bei der Verhinderung von PONV bei Erwachsenen und Kindern wirksamer als Placebo oder keine Behandlung.

Kombinationstherapie

Eine randomisierte Studie 4123 Patienten beurteilte die Wirksamkeit von Mono- und Kombinationstherapie mit Antiemetika bei Patienten mit hohem Risiko von PONV. Die Behandlung umfasste 1,25 mg Droperidol oder kein Droperidol; 4 mg Ondansetron oder kein Ondansetron; 4 mg Dexamethason oder kein Dexamethason. Die Zugabe von weiteren Antiemetika reduzierte die Häufigkeit von PONV, und zwar eine Reduzierung des relativen Risikos von Übelkeit und Erbrechen um 26 % für jedes zusätzliche Antiemetikum. Alle getesteten Antiemetika hatten die gleiche Wirksamkeit.

**Droperidol Rotexmedica 2,5 mg/ml
Injektionslösung**

Parameter		Droperidol Durchschnittswerte (Bereich) in %	Placebo/keine Behandlung Durchschnittswerte (Bereich) in %
Frühe Ergebnisse (0–6 Stunden)	Übelkeit	16 (3–41)	33 (15–80)
	Erbrechen	14 (0–56)	29 (6–86)
Späte Ergebnisse (0–24 Stunden)	Übelkeit	45 (1–86)	58 (11–96)
	Erbrechen	28 (4–83)	46 (12–97)

PCA

Eine systematische Untersuchung von 14 Studien mit 1117 Patienten, die eine PCA erhielten, wurde durchgeführt. In sechs Studien wurde Droperidol verwendet in einem Dosisbereich von 0,017–0,17 mg/mg Morphin; 0,017–0,33 mg/Bolus. Die Häufigkeit von emetischen Ereignissen bei Patienten, die Placebo erhielten, war 66 % gegenüber 30 % bei Patienten die Droperidol erhielten.

QTc

In einer placebokontrollierten Studie kam es unter Behandlung mit Droperidol zu einer Verlängerung des QT-Intervalls 3–6 Minuten nach Gabe von 0,625 und 1,25 mg Droperidol (um 15 ± 40 bzw. 22 ± 41 ms). Diese Veränderungen unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Beobachtungen bei der Anwendung des Placebos (12 ± 35 ms). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo bezüglich der Zahl von Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls von mehr als 10 %. Eine zweite Studie mit 0,75 mg intravenös verabreichtem Droperidol und 4 mg Ondansetron zeigte eine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (17 ± 9 ms Droperidol, 20 ± 13 ms Ondansetron), mit einer signifikanten Verkürzung des QT-Intervalls nach 90 Minuten.

Eine Studie, welche die Kombination von Ondansetron (4 mg) und Droperidol (1 mg) untersuchte, zeigte, dass beide Arzneimittel bei Einzelverabreichung zu einer Erhöhung des QT-Intervalls führten (17 ± 10 ms Ondansetron, 25 ± 8 ms Droperidol), es aber zu keiner additiven Wirkung kam, wenn beide zusammen verabreicht wurden (28 ± 10 ms).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkung einer intravenösen Einzeldosis setzt 2–3 Minuten nach Applikation ein. Die beruhigende und sedative Wirkung kann 2–4 Stunden lang anhalten, wobei die Aufmerksamkeit bis zu 12 Stunden beeinträchtigt sein kann.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung fällt die Plasmakonzentration während der ersten 15 Minuten rasch ab; diese Umverteilung des Arzneimittels erfolgt unabhängig vom Metabolismus. Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 85–90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 1,5 l/kg.

Biotransformation

Droperidol wird in der Leber rasch metabolisiert und unterliegt einer Oxidation, Dealkylierung, Demethylierung und Hydroxylierung durch die Cytochrom P450 Isoenzyme 1A2 und 3A4 und in einem geringeren Ausmaß durch 2C19. Die Metaboliten zeigen keine neuroleptische Aktivität.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Abbau; die Ausscheidung erfolgt zu 75 % durch die Nieren. Nur 1 % des Wirkstoffs wird unverändert über den Urin und 11 % über den Stuhl ausgeschieden. Die Plasma-Clearance beträgt 0,8 (0,4–1,8) l/min. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ($t_{1/2p}$) beträgt 134 ± 13 Minuten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Kombinationsstudie mit Ondansetron (4 mg) und Droperidol (1 mg) zeigte, dass es zu keiner pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen den Arzneimitteln kam, wenn beide zusammen gegeben wurden.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit 12 Kindern (im Alter von 3,5 bis 12 Jahren) waren die gemeldeten Werte für Verteilungsvolumen und Clearance niedriger als die bei erwachsenen Probanden ($0,58 \pm 0,29$ l/kg und $4,66$ bzw. $2,28$ ml/kg*min.) und verringern sich parallel zu einander. Die Eliminationshalbwertszeit ($101,5 \pm 26,4$ min) war ähnlich wie bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine Studie mit oralem Droperidol bei Ratten zeigte keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität bei einer Dosis bis zum 20-fachen der maximalen humantherapeutischen Dosis.

Elektrophysiologische *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen für Droperidol insgesamt ein Risiko zur Verlängerung des QT-Intervalls beim Menschen an.

Die freie Spitzenplasmakonzentration von Droperidol beim Menschen ist ungefähr 4 Mal höher bis 25 Mal niedriger als die Droperidol-Konzentrationen, die in den verschiedenen *In-vitro*- und *In-vivo*-Testsystemen zur Beurteilung der Wirkung dieses Arzneimittels auf die kardiale Repolarisation die jeweiligen Endpunkte beeinflussten. Die Plasmaspiegel fallen um etwa eine Zehnerpotenz innerhalb der ersten 20 Minuten nach Anwendung.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel, wenn es wie vorgeschrieben beim Patienten angewendet wird, ein Risiko für die Umwelt darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.)
Weinsäure (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibel mit Barbituraten.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Nach Anbruch: sofort verwenden.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität von 5 mg Droperidol mit 100 mg Morphin-sulfat in 50 ml einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) wurde in Kunststoffspritzen für 14 Tage bei 25 °C und bei 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Ampullen (Typ 1 Glas) mit 1 ml Injektionslösung

Packungen zu 10 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Lösung muss vor Gebrauch visuell kontrolliert werden.

Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

Zur Anwendung bei der PCA:

Droperidol und Morphin in eine Spritze aufziehen und mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung auf das erforderliche Volumen auffüllen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Panpharma
Z.I du Clairay
35133 Luitré
Frankreich

Mitvertrieb:
Rotexmedica GmbH
Arzneimittelwerk
Bunsenstr. 4
22946 Trittau
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

88896.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

13/09/2013

10. STAND DER INFORMATION

02/06/2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt