

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xomolix 2,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2,5 mg Droperidol. Sonstige Bestandteile: Natrium < 23 mg pro ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung frei von sichtbaren Partikeln.
Der pH-Wert der Droperidol Injektionslösung liegt zwischen 3,0–3,8. Die Osmolarität beträgt ungefähr 300 Milliosmol/kg Wasser.

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 (2–11 Jahre) und Jugendlichen (12–18 Jahre).
- Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen, induziert durch Morphinderivate bei der postoperativen Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA).

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Zur intravenösen Anwendung.

Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV).

Erwachsene:

0,625 mg – 1,25 mg (0,25–0,5 ml).

Ältere Patienten (über 65 Jahre):

0,625 mg (0,25 ml)

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

Kinder und Jugendliche

Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12–18 Jahre): 10–50 Mikrogramm/kg (bis maximal 1,25 mg).

Kinder (bis 2 Jahre): Eine Anwendung wird nicht empfohlen

Die Anwendung von Droperidol soll 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende erfolgen. Eine weitere Dosis kann je nach Bedarf alle 6 Stunden verabreicht werden.

Die Dosierung soll der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Zu berücksichtigen sind Faktoren wie Alter, Gewicht, Applikation weiterer Arzneimittel, Art der Anästhesie und Operationstyp.

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

Erwachsene: 15–50 Mikrogramm Droperidol pro mg Morphin, Maximaldosis pro Tag 5 mg Droperidol.

Ältere Patienten (über 65 Jahre) und Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz: keine Daten bezüglich der PCA verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12–18 Jahre): Bei PCA nicht indiziert.

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

Angaben zur Verdünnung des Arzneimittels vor Injektion: 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 sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen Butyrophennone;
- bekannten oder vermuteten verlängerten QT-Intervallen (QTc > 450 msek. bei Frauen und > 440 msek. bei Männern). Dies gilt auch für Patienten mit kongenital verlängerten QT-Intervallen, Patienten mit kongenital verlängerten QT-Intervallen in der Familienanamnese und Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die QT-Intervalle 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 Depression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zentralnervensystem

Droperidol kann die durch andere ZNS-depressiv wirkende Arzneimittel hervorgerufene ZNS-Depression verstärken. Patienten unter Allgemeinanästhesie oder Medikamenten mit ausgeprägt ZNS-depressiver 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).

Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit Epilepsie (oder Epilepsie in der Anamnese) bzw. mit Erkrankungen, die zu erhöhter Epilepsie- oder Krampfbefreiung führen.

Herzkreislaufsystem

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

ein entsprechender Flüssigkeitsausgleich erfolgen.

Patienten, die folgende Risikofaktoren für eine kardiale Arrhythmie 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, 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 unter Einnahme von Abführmitteln, Glucocorticoiden, Diuretika, die zu einer verstärkten Kaliumausscheidung führen, in Zusammenhang mit der Verabreichung von Insulin in akuten Fällen oder bei Patienten mit länger andauerndem Erbrechen und/oder Diarrhö.

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

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

Allgemein

Um einer QT-Verlängerung vorzubeugen, ist besondere Vorsicht geboten, wenn Patienten Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolyt-Haushalts (Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie) führen können, wie z. B. Diuretika, die zu einer verstärkten Kaliumausscheidung führen, Abführmittel und Glucocorticoide.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, können den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkungsdauer verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn starke CYP1A2- und CYP3A4-Hemmer gleichzeitig mit Droperidol verabreicht 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 Hinweis für ein malignes neuroleptisches Syndrom sein kann.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle

Xomolix 2,5 mg/ml Injektionslösung



möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Xomolix identifiziert und Präventivmaßnahmen 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, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Droperidol darf nicht in Kombination mit folgenden Arzneimitteln angewendet werden Arzneimittel, die bekanntermaßen Torsades de Pointes durch Verlängerung des QT-Intervalls verursachen, 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 antipsychotisch wirksame Arzneimittel, 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 Effekte führen und sollte daher vermieden werden.

Auf den Konsum von alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte verzichtet werden.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Droperidol mit folgenden Arzneimitteln geboten

Um das Risiko einer QT-Verlängerung zu reduzieren, ist besondere Vorsicht geboten, wenn Patienten Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolyt-Haushalts (Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie) führen können, wie z. B. Diuretika, die zu einer verstärkten Kaliumausscheidung führen, Abführmittel und Glucocorticoide.

Droperidol kann die Wirkung von Beruhigungsmitteln (Barbiturate, Benzodiazepine, Morphin-derivate) 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 werden.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450 Iso-Enzyme (CYP CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, können den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkungsdauer 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

Fertilität

Für Droperidol wurden in Studien bei männlichen und weiblichen Ratten keine Wirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Über die klinische Wirkung von Droperidol auf die Fertilität lässt sich keine Aussage treffen.

Schwangerschaft

Begrenzte klinische Daten haben kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gezeigt.

Untersuchungen mit Droperidol an Ratten ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Tierstudien geben nur unzureichend Aufschluss über die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Embryon/Fötus, Geburt und postnatale Entwicklung.

Bei Neugeborenen, deren Mütter unter Langzeitbehandlung hoher Dosen von Neuroleptika standen, konnten vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidaler Natur festgestellt werden.

In der Praxis wird als Vorsichtsmaßnahme von der Verwendung von Droperidol während der Schwangerschaft abgeraten. Sollte im fortgeschrittenen Stadium einer Schwangerschaft die Anwendung notwendig sein, wird die Kontrolle der neurologischen Funktionen des Neugeborenen empfohlen.

Stillzeit

Butyrophenon-Neuroleptika werden durch die Muttermilch ausgeschieden; die Behandlung mit Droperidol sollte auf eine einzige Applikation beschränkt werden. Eine wiederholte Anwendung wird nicht empfohlen.

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 Müdigkeit die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Weniger häufig wurden ferner Hypotonie, kardiale Arrhythmie, malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und dessen Symptome sowie zusätzlich Bewegungsstörungen wie

Dyskinesie und Fälle von Angst oder Unruhe beobachtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Gelegentlich wurden Symptome berichtet, die potentiell mit einem NMS assoziiert sind, z. B. veränderte Körpertemperatur, Muskelstarre und Fieber. Fälle von verändertem Geisteszustand mit Verwirrtheit oder Agitation oder 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.

In einzelnen Fällen wurde in Zusammenhang mit einer längeren Einnahme bei psychiatrischer Indikation über Amenorrhö, Galactorrhö, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie und Oligomenorrhö berichtet.

Unter Neuroleptika wurde mit unbekannter Häufigkeit über Fälle venöser Thromboembolien, einschließlich Fälle von Lungenembolien und Fälle tiefer Venenthrombosen, berichtet.

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 über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Die Symptome einer unbeabsichtigten Überdosierung sind Gleichgültigkeit mit Übergang zu Schlafzuständen, manchmal in Verbindung mit niedrigem 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 berichtet.

Behandlung

Ein spezielles Gegenmittel 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 Torsades de Pointes begünstigen, z. B. Störungen im Elektrolythaushalt

Organsystemklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10000	Unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutdyskrasie	
Erkrankungen des Immun- systems			Anaphylaktische Reaktion; Angio- neurotisches Ödem; Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Unzureichende Sekre- tion des antidiureti- schen Hormons
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit; Unruhe/ Akathisie	Verwirr heitszustände, Agitation	Dysphorie	Halluzinationen
Erkrankungen des Nerven- systems	Benommenheit	Dystonie, Oculo- gyration		Extrapyramidale Störungen, Krämpfe, Zittern	Epileptische Anfälle, Parkinson-Krankheit, psychomotorische Hyperaktivität, Koma
Herzerkrankungen		Tachykardie, Schwindel	Kardiale Arrhythmie, einschließlich ventri- kulärer Arrhythmien	Herzstillstand; <i>Torsade de pointes</i> ; 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 Hautzellgewebes			Ausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malignes neurolepti- sches Syndrom (NMS)	Plötzlicher Herztod	

(besonders Hypokaliämie oder Hypomagne-
sämie) und Bradykardie, sollten berücksich-
tigt 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 Kör-
per-temperatur und ausreichende Flüssigkeits-
zufuhr ist zu sorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Butyro-
phenon-Derivate
ATC-Code: N05AD08

Droperidol ist ein Butyrophenon-Neurolepti-
kum. Sein pharmakologisches Profil ist
hauptsächlich durch eine Dopamin-hem-
mende und eine schwache α_1 -adrenolyti-
sche Wirkung gekennzeichnet. Droperidol
besitzt keine anticholinerge und antihista-
minerge Wirkung.

Droperidol besitzt eine hemmende Wirkung
auf dopaminerge Rezeptoren in der Che-
motrigger-Zone der Area postrema und ist
daher stark antiemetisch und besonders
wirksam bei der Vorbeugung und Behand-
lung von Übelkeit und Erbrechen nach

Operationen und/oder induziert durch opio-
ide Analgetika.

Bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg führt
die Gabe von Droperidol zu einem Abfall
des mittleren Blutdrucks (MBP). Dies ist in
einer ersten Phase bedingt durch einen
verminderten kardialen Output und nach-
folgend durch die Verminderung des kar-
dialen Preload. Diese Entwicklungen treten
unabhängig von einer Veränderung in der
myokardialen Kontraktilität oder des vasku-
lären Widerstands auf. Droperidol beein-
trächtigt weder die myokardiale Kontraktili-
tät noch die Herzfrequenz und hat deshalb
keine negative, inotrope Wirkung. Seine
schwache hemmende Wirkung auf α_1 -adre-
nerge Rezeptoren kann eine leichte Hypo-
tonie verursachen, zu einem verringerten
peripheren, vaskulären Widerstand führen
und den Blutdruck in den Pulmonalarterien
senken (besonders wenn dieser ungewöhn-
lich hoch ist). Es kann auch die Inzidenz
einer durch Epinephrin ausgelösten Arrhyth-
mie reduzieren, verhindert aber nicht andere
Arten einer kardialen Arrhythmie.

Droperidol besitzt bei einer Dosis von
0,2 mg/kg aufgrund seiner Wirkung auf die
myokardiale Kontraktilität (Verlängerung der
Refraktärperiode) und einer Senkung des
Blutdrucks eine spezifische antiarrhythmische
Wirkung.

Zwei Studien (eine plazebo-kontrollierte Stu-
die und eine Studie kontrolliert durch ein
Vergleichsmittel) die im Rahmen einer
Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden
und zur genaueren Untersuchung der QTc-
Veränderungen im Zusammenhang mit der

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen
nach Operationen mit einer geringen Dosis
Droperidol (0,625 und 1,25 mg intravenös
bzw. 0,75 mg intravenös) dienten, zeigten
eine Verlängerung des QT-Intervalls 3–6 Mi-
nuten 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 Beobach-
tungen bei der Anwendung von Kochsalz-
lösung (12 ± 35 ms). Es gab keine statis-
tisch signifikanten Unterschiede zwischen
den Droperidol- und Kochsalz-Gruppen be-
züglich der Zahl von Patienten mit einer
Verlängerung des QTc von mehr als 10 %
im Vergleich zu den Ausgangswerten. Für
eine durch Droperidol ausgelöste QTc-Ver-
längerung nach einer Operation gab es
keinen Nachweis.

Aus Elektrokardiogramm- oder 12-kanal-
EKG-Ableitungen ergeben sich keine Hin-
weise auf ektopische Herzschläge während
der perioperativen Phase. Die o.g. Studie
mit 0,75 mg Droperidol intravenös vs. Ver-
gleichsmittel weist eine signifikante
Verlängerung des QTc-Intervalls auf (maxi-
mal 17 ± 9 ms in der zweiten Minute nach
Droperidol-Injektion im Vergleich zu QTc-
Messungen vor Behandlung), wobei das
QTc-Intervall nach der 90. Minute signifikant
niedriger ist.

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

Xomolix 2,5 mg/ml Injektionslösung



Aufmerksamkeit bis zu 12 Stunden beeinträchtigt sein kann.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung fällt die Plasmakonzentration während der ersten 15 Minuten rasch ab. Die Plasmaproteinbindung beträgt 85–90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 1,5 l/kg.

Metabolismus

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 ($t_{1/2\beta}$) beträgt 134 ± 13 Minuten.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit 12 Kindern (im Alter zwischen 3,5 und 12 Jahren) waren die für Verteilungsvolumen und Clearance berichteten Werte niedriger als die in der erwachsenen Population beobachteten ($0,58 \pm 0,29$ l/kg bzw. $4,66 \pm 2,28$ ml/kg * min) und fielen parallel ab. Die Eliminationshalbwertszeit ($101,5 \pm 26,4$ min) war mit der bei Erwachsenen erhobenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus den üblichen Studien zur Toxizität nach wiederholter Applikation, zum genotoxischen oder karzinogenen Potential und zur reproduktiven Toxizität lassen kein besonderes Risiko für Menschen erkennen.

Elektrophysiologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben für Menschen ein allgemeines Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls nach Gabe von Droperidol.

Die Peak-Plasmakonzentration von Droperidol beim Menschen ist ungefähr 4-fach höher bis 25-fach niedriger als die Endpunkt-beinflussende Konzentration in den verschiedenen durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Beurteilung der Wirkung dieses Arzneimittels auf die kardiale Repolarisation. Der Plasmaspiegel fällt um eine Zehnerpotenz innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel nach seiner verordneten Anwendung bei Patienten 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

Ungeöffnet: 3 Jahre

Nach dem erstmaligen Öffnen zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Nach Verdünnung: Die Kompatibilität von Droperidol mit Morphinsulfat in 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (14 Tage bei Raumtemperatur) ist in Plastikspritzen nachgewiesen worden. Aus mikrobiologischer Sicht ist das verdünnte Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn das verdünnte Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der verdünnten Lösung 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.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels und nach Anbruch des Behältnisses siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasampullen Typ 1 mit 1 ml Injektionslösung in Packungen zu 5 und 10 Ampullen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

Die Lösung soll vor Gebrauch visuell kontrolliert werden. Nur klare und farblose Lösungen frei von sichtbaren Partikeln sind zu verwenden.

Zur Anwendung bei der PCA: Ziehen Sie die Injektionsspritze mit Droperidol und Morphin auf und füllen Sie mit 0,9%-iger Natriumchlorid-Injektionslösung auf.

Nicht verwendetes Produkt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ProStrakan Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich

Deutsche Vertretung:

ProStrakan Pharma GmbH
Monschauer Strasse 1
D-40549 Düsseldorf
Fon +49 (0) 211/416 119-0
Fax +49 (0) 211/416 119-20
Kontakt@prostrakan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

67161.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27/03/2008

10. STAND DER INFORMATION

02/2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt