

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Droperidol Aguettant 1,25 mg/ml solução injetável
Droperidol Aguettant 2,5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Droperidol Aguettant 1,25 mg/ml solução injetável
Cada ampola de 1 ml contém 1,25 mg de droperidol.

Droperidol Aguettant 2,5 mg/ml solução injetável
Cada ampola de 1 ml contém 2,5 mg de droperidol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).
Solução incolor e límpida
pH 3,3 – 3,8.
Osmolalidade: 250 – 300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) em adultos e, como segunda linha, em crianças (2 a 11 anos de idade) e adolescentes (12 a 18 anos de idade).

Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por morfina e derivados durante analgesia controlada pelo doente (PCA) pós-operatória em adultos.

São necessárias certas precauções ao administrar droperidol: ver secções 4.2, 4.3 e 4.4.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO)

Adultos: 0,625 mg a 1,25 mg.
Idosos (idade superior a 65 anos): 0,625 mg.
Compromisso renal/hepático: 0,625 mg.

População pediátrica

Crianças (2 a 11 anos de idade) e adolescentes (12 a 18 anos de idade): 10 a 50 microgramas/kg (até um máximo de 1,25 mg).
Crianças (idade inferior a 2 anos): não recomendado.

A administração de droperidol é recomendada 30 minutos antes do final previsto da cirurgia. Doses repetidas podem ser administradas a cada 6 horas, conforme necessário.

A dosagem deverá ser adaptada a cada caso individual. Os fatores a serem considerados incluem idade, peso corporal, uso de outros medicamentos, tipo de anestesia e procedimento cirúrgico.

Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por morfina e derivados durante analgesia controlada pelo doente (PCA) pós-operatória

Adultos: 15 a 50 microgramas de droperidol por mg de morfina, até uma dose diária máxima de 5 mg de droperidol.

Idosos (idade superior a 65 anos), compromisso renal e hepático: sem dados disponíveis em PCA.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de droperidol em crianças (2 a 11 anos de idade) e adolescentes (12 a 18 anos de idade) para a indicação de PCA.

A oximetria de pulso contínua deverá ser realizada em doentes com suspeita ou risco identificado de arritmia ventricular e deverá continuar durante 30 minutos após administração intravenosa única.

Modo de administração

Para utilização intravenosa.

Apenas para uso único.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Hipersensibilidade às butirofenonas;
- Intervalo QT prolongado conhecido ou suspeito ($QT_c > 450$ mseg em mulheres e > 440 mseg em homens). Isto inclui doentes com intervalo QT longo congénito, doentes com antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QT congénito e doentes tratados com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5);
- Hipocalemia ou hipomagnesemia;
- Bradicardia (< 55 batimentos cardíacos por minuto);
- Tratamento concomitante conhecido que leva a bradicardia;
- Feocromocitoma;
- Estados comatosos;
- Doença de Parkinson;
- Depressão grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema Nervoso Central

O droperidol pode aumentar a depressão do SNC causada por outros medicamentos depressores do SNC. Qualquer doente submetido a anestesia e a receber medicamentos depressores do SNC potentes ou que apresente sintomas de depressão do SNC deve ser cuidadosamente monitorizado.

A utilização concomitante de metoclopramida e outros neurolépticos pode levar a um aumento dos sintomas extrapiramidais e deverá ser evitada (ver secção 4.5).

O droperidol deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia (ou historial de epilepsia) e condições que predisponham para a epilepsia ou convulsões.

Cardiovascular

Hipotensão ligeira a moderada e ocasionalmente taquicardia (reflexa) foram observadas após a administração de droperidol. Normalmente esta reação resolve-se espontaneamente. Contudo, no caso de a hipotensão persistir, deverá ser considerada a possibilidade de hipovolemia e deverá ser administrada reposição adequada de fluidos.

Os doentes com, ou que se suspeite terem, os seguintes fatores de risco para arritmia cardíaca deverão ser cuidadosamente avaliados antes da administração de droperidol:

- um historial de doença cardíaca significativa, incluindo arritmia ventricular grave, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau, disfunção do nódulo sinusal, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquémica e hipertrofia ventricular esquerda;
- historial familiar de morte súbita;
- insuficiência renal (sobretudo quando em diálise crónica);
- doença pulmonar obstrutiva crónica significativa e insuficiência respiratória;
- fatores de risco para distúrbios eletrolíticos, conforme observado em doentes a tomar laxantes, glucocorticoides, diuréticos espoliadores de potássio, em associação com a administração de insulina em situações agudas, ou em doentes com vômitos e/ou diarreia prolongados.

Os eletrólitos e os níveis de creatinina séricos devem ser avaliados nos doentes com risco de arritmia cardíaca e a presença de prolongamento do intervalo QT excluída antes da administração de droperidol.

A oximetria de pulso contínua deverá ser realizada em doentes com suspeita ou risco identificado de arritmia ventricular e deverá continuar durante 30 minutos após administração intravenosa única.

Geral

Para prevenir o prolongamento do intervalo QT, é necessária precaução quando os doentes estiverem a tomar medicamentos que possam induzir desequilíbrio eletrolítico (hipocaliemia e/ou hipomagnesemia), por ex. diuréticos espoliadores de potássio, laxantes e glucocorticoides.

Substâncias que inibem a atividade das isoenzimas do citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP3A4 ou ambas podem diminuir a taxa de metabolização do droperidol e prolongar a sua ação farmacológica. Assim, recomenda-se precaução se o droperidol for administrado concomitantemente com inibidores potentes do CYP1A2 e CYP3A4 (ver secção 4.5).

Doentes que têm, ou que se suspeite terem, historial de abuso de álcool ou ingestão elevada recente, devem ser cuidadosamente avaliados antes da administração de droperidol.

Em caso de hipertermia inexplicável, é essencial descontinuar o tratamento, uma vez que este sinal pode ser um dos elementos de síndrome maligna relatada com neurolépticos.

Foram relatados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com antipsicóticos. Como os doentes tratados com antipsicóticos apresentam frequentemente fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com droperidol e devem ser tomadas medidas preventivas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ampola de 1 ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os medicamentos que se sabe causarem Torsade de Pointes através do prolongamento do intervalo QT não deverão ser administrados concomitantemente com o droperidol. Os exemplos incluem:

- antiarrítmicos de Classe IA;
- antiarrítmicos de Classe III;
- antibióticos do grupo dos macrólidos;

- antibióticos do grupo das fluoroquinolonas;
- anti-histamínicos;
- certos antipsicóticos;
- medicamentos antimaláricos;
- cisaprida, domperidona, metadona, pentamidina.

A utilização concomitante de medicamentos que induzem sintomas extrapiramidais, como por exemplo metoclopramida e outros neurolépticos, poderá levar a um aumento da incidência destes sintomas e deverá, por conseguinte, ser evitada.

O consumo de bebidas alcoólicas e medicamentos deve ser evitado.

Aconselha-se precaução na utilização concomitante

Para reduzir o risco de prolongamento do intervalo QT, é necessária precaução quando os doentes estiverem a tomar medicamentos que possam induzir desequilíbrio eletrolítico (hipocaliemia e/ou hipomagnesemia), por ex. diuréticos espoliadores de potássio, laxantes e glucocorticoides.

O droperidol pode potenciar a ação de sedativos (barbitúricos, benzodiazepinas, derivados da morfina). O mesmo se aplica aos medicamentos anti-hipertensores, pelo que pode ocorrer hipotensão ortostática.

O droperidol pode potenciar a depressão respiratória causada por opioides.

Uma vez que o droperidol bloqueia os recetores da dopamina, poderá inibir a ação dos agonistas da dopamina, tais como a bromocriptina, lisurida e da L-dopa.

Substâncias que inibem a atividade das isoenzimas do citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP3A4 ou ambas podem diminuir a taxa de metabolização do droperidol e prolongar a sua ação farmacológica. Assim, recomenda-se precaução se o droperidol for administrado concomitantemente com inibidores do CYP1A2, inibidores do CYP3A4 ou ambos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade limitada de dados clínicos não demonstrou qualquer aumento do risco de malformações.

O droperidol não demonstrou ser teratogénico em ratos. Os estudos em animais são insuficientes para demonstrar quais os efeitos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal, no parto e no desenvolvimento pós-natal.

Em bebés recém-nascidos de mães submetidas a tratamento de longo prazo com elevadas doses de neurolépticos, foram descritas perturbações neurológicas temporárias de natureza extrapiramidal.

Como medida de precaução, é preferível não administrar droperidol durante a gravidez. Na gravidez tardia, se a sua administração for necessária, é recomendada a monitorização das funções neurológicas do recém-nascido.

Amamentação

Sabe-se que os neurolépticos da classe das butirofenonas são excretados no leite materno; o tratamento com droperidol deve limitar-se a uma única administração. A administração repetida não é recomendada.

Fertilidade

Não houve efeitos na fertilidade em estudos realizados em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3). O efeito clínico do droperidol na fertilidade não foi estabelecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O droperidol tem grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes não devem conduzir ou operar máquinas durante pelo menos 24 horas após a administração de droperidol.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os eventos mais frequentemente notificados durante a experiência clínica são incidentes de sonolência e sedação. Adicionalmente, ocorreram notificações menos frequentes de hipotensão, arritmias cardíacas, síndrome neuroléptica maligna (SNM) e sintomas associados com a SNM, além da ocorrência de perturbações do movimento, como discinesias, e incidentes de ansiedade ou agitação.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$	Muito raros $< 1/10\ 000$	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático				Discrasias sanguíneas	
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática; Edema angioneurótico; Hipersensibilidade		
Doenças do metabolismo e da nutrição					Secreção anormal da hormona antidiurética
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade; Inquietação/Acatisia	Estados confusionais; Agitação	Disforia	Alucinações
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Distonia; Oculogiração		Distúrbio extrapiramidal; Convulsões; Tremores	Ataques epiléticos; Doença de Parkinson
Doenças cardíacas		Taquicardia; Tonturas	Arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares	Paragem cardíaca, Torsade de pointes; Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	
Vasculopatias	Hipotensão				Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					Broncoespasmo; Laringoespasmo
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Síndrome neuroléptica maligna (SNM)	Morte súbita	

Ocasionalmente foram notificados sintomas potencialmente associados à SNM, como alterações da temperatura corporal, rigidez e febre. Foi observada uma alteração no estado mental com confusão ou

agitação e consciência alterada. A instabilidade autonómica pode manifestar-se como taquicardia, pressão arterial flutuante, sudção/salivação excessiva e tremores. Em casos extremos, a SNM pode levar a coma, ou a problemas renais e/ou hepatobiliares.

Casos isolados de amenorreia, galactorreia, ginecomastia, hiperprolactinemia, oligomenorreia e síndrome de abstinência neonatal foram associados à exposição prolongada em indicações psiquiátricas.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar e casos de trombose venosa profunda com medicamentos antipsicóticos – frequência desconhecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As manifestações de sobredosagem de droperidol são uma extensão das suas ações farmacológicas.

Sintomas de sobredosagem accidental são a indiferença psíquica com uma transição para o sono, por vezes associada a um decréscimo da pressão arterial.

Em doses mais elevadas ou em doentes sensíveis podem ocorrer distúrbios extrapiramidais (salivação, movimentos anormais, por vezes rigidez muscular). Podem ocorrer convulsões com doses tóxicas.

Foram notificados, raramente, casos de prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares e morte súbita.

Tratamento

Não é conhecido qualquer antídoto específico. Contudo, quando ocorrem reações extrapiramidais, deverá ser administrado um anticolinérgico.

Os doentes com sobredosagem de droperidol deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de prolongamento do intervalo QT

Fatores que predisõem para torsade de pointes, como por exemplo distúrbios eletrolíticos (especialmente hipocaliemia ou hipomagnesemia) e bradicardia deverão ser tidos em consideração

A hipotensão pronunciada deve ser tratada pelo aumento do volume circulatório e tomando outras medidas apropriadas. Devem ser mantidas as vias aéreas desimpedidas e a oxigenação adequada; uma ventilação orofaríngea ou a entubação endotraqueal poderão ser indicadas.

Se for necessário, o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado durante 24 horas ou mais; a temperatura corporal e o adequado aporte de fluidos deverão ser mantidos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.2. Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antipsicóticos, código ATC: N05AD08

O droperidol é um neuroléptico do grupo das butirofenonas. O seu perfil farmacológico caracteriza-se principalmente pelo bloqueio da dopamina e por efeitos α_1 -adrenolíticos fracos. O droperidol é desprovido de atividade anticolinérgica e anti-histamínica.

Mecanismo de ação

A ação inibidora do droperidol sobre os recetores dopaminérgicos na zona de transmissão química na área postrema, dá-lhe um efeito antiemético potente, particularmente útil na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório e/ou náuseas e vômitos induzidos por analgésicos opioides.

Efeitos farmacodinâmicos

Numa dose de 0,15 mg/kg, o droperidol induz uma queda na pressão arterial média (PAM), devido a um decréscimo na frequência cardíaca numa primeira fase, e depois subsequentemente devido a um decréscimo na pré-carga. Estas alterações ocorrem independentemente de qualquer alteração na contratilidade miocárdica ou resistência vascular. O droperidol não afeta a contratilidade miocárdica ou o ritmo cardíaco, não tendo, assim, efeito inotrópico negativo. O seu fraco bloqueio α_1 -adrenérgico pode causar uma hipotensão moderada e um decréscimo da resistência vascular periférica e pode diminuir a pressão arterial pulmonar (sobretudo se estiver anormalmente elevada). Pode também reduzir a incidência da arritmia induzida pela epinefrina, mas não previne outras formas de arritmia cardíaca.

O droperidol tem um efeito antiarrítmico específico numa dose de 0,2 mg/kg por um efeito na contractilidade miocárdica (prolongamento do período refratário) e um decréscimo na pressão arterial.

Eficácia e segurança clínicas

Dois estudos (um controlado com placebo e um comparativo controlado com tratamento ativo) realizados no cenário de anestesia geral e concebidos para melhor identificar as alterações QTc associadas ao tratamento das náuseas e vômitos no pós-operatório com pequenas doses de droperidol (0,625 e 1,2 mg intravenosos, e 0,75 mg intravenosos, respetivamente) identificaram um prolongamento do intervalo QT de 3-6 min. após a administração de 0,625 e 1,25 mg de droperidol (15 ± 40 e 22 ± 41 ms, respetivamente), mas estas alterações não diferiram significativamente das observadas com solução de cloreto de sódio (12 ± 35 ms). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de droperidol e de solução de cloreto de sódio quanto ao número de doentes com prolongamentos do intervalo QTc superiores a 10% em relação ao valor basal. Não houve evidência de prolongamento QTc induzido pelo droperidol após a cirurgia.

Não foram relatados batimentos cardíacos ectópicos nos registos eletrocardiográficos ou nos registos de 12 derivações durante o período perioperatório. O estudo comparativo com tratamento ativo de 0,75 mg por via intravenosa de droperidol, identificou um prolongamento significativo do intervalo QTc (máximo de 17 ± 9 ms no segundo minuto após a injeção de droperidol quando comparado com a medição QTc pré-tratamento), com o intervalo QTc significativamente mais baixo após o 90º minuto.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A ação de uma dose única intravenosa começa 2-3 minutos após a administração. Os efeitos tranquilizantes e sedativos tendem a persistir durante 2 a 4 horas, embora o estado de alerta possa ser afetado até 12 horas.

Distribuição

Após uma administração intravenosa, as concentrações plasmáticas descem rapidamente durante os primeiros 15 minutos; isto é independente do metabolismo, redistribuição da substância ativa. A ligação às proteínas plasmáticas atinge os 85 – 90%. O volume de distribuição é aproximadamente 1,5 l/kg.

Biotransformação

O droperidol é extensivamente metabolizado no fígado, e sofre oxidação, desalquilação, desmetilação e hidroxilação pelas isoenzimas 1A2 e 3A4 do citocromo P450, e em menor grau pela isoenzima 2C19. Os metabolitos são desprovidos de atividade neuroléptica.

Eliminação

A eliminação ocorre principalmente através do metabolismo; 75% é excretada pelos rins. Apenas 1% da substância ativa é excretada inalterada na urina, e 11% nas fezes. A depuração plasmática é de 0,8 (0,4 - 1,8) l/min. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 134 ± 13 min.

População pediátrica

Num estudo em 12 crianças (idade entre 3,5 a 12 anos), os valores para o volume de distribuição e depuração reportados foram inferiores aos encontrados na população adulta ($0,58 \pm 0,29$ l/kg e $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min, respetivamente) e decrescem em paralelo. A semivida de eliminação ($101,5 \pm 26,4$ min) foi idêntica à encontrada em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, potencial genotóxico ou carcinogénico, e toxicidade reprodutiva.

Estudos *in vitro* e *in vivo* eletrofisiológicos indicam um risco geral do droperidol prolongar o intervalo QT no ser humano.

No ser humano, o pico de concentração plasmática livre é aproximadamente 4 vezes maior a 25 vezes menor do que as concentrações de droperidol que afetam os parâmetros examinados nos diferentes sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* utilizados para avaliar o impacto deste medicamento na repolarização cardíaca. Os níveis plasmáticos decrescem cerca de uma ordem de magnitude durante os primeiros vinte minutos após a administração.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

Ácido tartárico

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Incompatível com barbitúricos. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a diluição

A estabilidade química e física durante a utilização de droperidol foi demonstrada:

- com solução de glucose 50 mg/ml (5%) e sacos de perfusão de PVC e sacos de perfusão sem PVC e seringas de polipropileno durante 48 horas a 25 °C.

- com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e sacos de perfusão de PVC e sacos de perfusão sem PVC e seringas de polipropileno durante 48 horas a 25 °C.
- com morfina em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) em seringas de polipropileno durante 14 dias a 25 °C e entre 2 °C a 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C, a não ser que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação após diluição e primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola de 1 ml (vidro âmbar, Tipo I);

Caixa com 10 ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Devem ser utilizadas apenas soluções límpidas e incolores, isentas de partículas visíveis.

Para utilização em PCA: Extrair o droperidol e a morfina para uma seringa e completar o volume com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: XXXXXXXX – 10 ampolas, Solução injetável, 1.25 mg/ml, Ampola de 1 ml (vidro âmbar, Tipo I)

Nº de registo: XXXXXXXX – 10 ampolas, Solução injetável, 2.5 mg/ml, Ampola de 1 ml (vidro âmbar, Tipo I)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO