

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Droperidol Carino 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; frei von sichtbaren Partikeln

Der pH-Wert liegt zwischen 3,3–3,8.

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

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. Langsam verabreichen.

Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV)Dosierung**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-/Niereninsuffizienz:

0,625 mg (0,25 ml)

Kinder und Jugendliche**Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre):**

20 – 50 Mikrogramm/kg (bis zu einer Höchstdosis von 1,25 mg).

Kinder unter 2 Jahren:

Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) sind Antiemetika bei Patienten mit moderatem und hohem Risiko indiziert. Das Risiko sollte mittels akzeptierter Standard-Einteilungen oder Scores, wie beispielsweise dem modifizierten APFEL-Score, abgeschätzt werden.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Droperidol sollte 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende erfolgen. Weitere Dosen können je nach Bedarf alle 6 Stunden verabreicht werden.

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

Bei Erwachsenen und Kindern sind höhere Dosen mit einem erhöhten Risiko der Ruhigstellung und Benommenheit verbunden.

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

15–50 Mikrogramm Droperidol pro mg Morphin bis zu einer täglichen Höchstdosis von 5 mg Droperidol.

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

Kinder und Jugendliche**Kinder (0 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre):**

bei PCA nicht indiziert.

Art der Anwendung

Bei Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien sollte nach jeder einzelnen i.v.-Injektion eine kontinuierliche Überwachung mittels Puls-Oximetrie durch- und für die Dauer von 30 Minuten fortgeführt werden.

Bezüglich der Verdünnung vor 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 ($QT_c > 450$ 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 unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5);
- Hypokaliämie oder Hypomagnesämie;
- 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 AnwendungZentrales Nervensystem

Droperidol kann die durch andere ZNS-depressiv wirkenden Arzneimittel hervorgerufene ZNS-Depression verstärken. Patienten unter Allgemeinanästhesie oder Arznei-

mitteln 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 Krampfneigung führen.

Herz-Kreislaufsystem

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 Lungeninsuffizienz;
- Risikofaktoren für Elektrolytstörungen, z. B. bei Patienten unter Einnahme von Abführmitteln, Glucocorticoiden, Diuretika, die zu einer verstärkten Kaliumausscheidung führen, in Zusammenhang mit der Anwendung von Insulin in akuten Fällen oder bei Patienten mit länger andauerndem Erbrechen und/oder Diarrhö.

Bei Patienten mit einem Risiko für kardiale Arrhythmien müssen vor der Anwendung von Droperidol die Serum-Elektrolytwerte und der Kreatininwert ermittelt und eine QT-Verlängerung 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 Hypomagnesämie) führen können, wie z. B. Diuretika, 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 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 für ein malignes neuroleptisches Syndrom sein kann.

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

Droperidol darf nicht in Kombination mit folgenden Arzneimitteln angewendet werden

Arzneimittel, die zu einem verlängerten QTc-Intervall führen, dürfen nicht gleichzeitig mit Droperidol angewendet werden. Beispiele hierfür sind bestimmte Antiarrhythmika, z. B. der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid) und der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol); Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin), Fluorchinolon-Antibiotika (z. B. Sparfloxacin); bestimmte Antihistaminika (z. B. Astemizol, Terfenadin); trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin); bestimmte tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Maprotilin); bestimmte antipsychotisch wirksame Arzneimittel (z. B. Amisulprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Melperon, Phenothiazine, Pimozid, Sulpirid, Sertindol, Tiaprid); SSRIs (z. B. Fluoxetin, Sertralin, Fluvoxamin); Antimalaria-Mittel (z. B. Chinin, Chloroquin, Halofantrin); Cisaprid, Pentamidin, Tacrolimus, Tamoxifen und Vincamin.

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 von alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Droperidol mit folgenden Arzneimitteln geboten

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

Wenn eine gleichzeitige Gabe notwendig erscheint, sollten eine reduzierte Droperidol-Dosis und eine verlängerte EKG-Aufzeichnung erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In einer prospektiven Studie erhielten 80 Patientinnen mit starker Schwangerschaftsübelkeit hohe Dosen Droperidol (durchschnittlich 1 mg/h über 50 Stunden) zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen. Gestationsalter bei der Entbindung, mittleres Geburtsgewicht, Frühgeburtinzidenz und Inzidenz einer geringen Körpergröße in Relation zum Gestationsalter waren vergleichbar mit den Ergebnissen in einer historischen Kontrollgruppe. In einer anderen Studie, in der 28 Patientinnen 1 mg Droperidol/ Stunde über durchschnittlich 40 Stunden verabreicht wurde, zeigten sich zwischen der behandelten Gruppe und historischen Kontrollgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch, Apgar-Score, Gestationsalter bei der Entbindung und Geburtsgewicht.

Droperidol hat bei Versuchen mit Ratten zu keinen Fehlbildungen geführt. Tierstudien geben nur unzureichend Aufschluss über die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Entwicklung im Embryonal-, Fötal-, Geburts- und postnatalen Stadium.

Für Neugeborene, deren Mütter unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Neuroleptika standen, wurden vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidaler Natur beschrieben.

In der Praxis empfiehlt es sich, als Vorsichtsmaßnahme 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 Butyrophenon-Neuroleptika in die Muttermilch ausgeschieden werden; 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 wurde über Symptome berichtet, die potentiell mit einem MNS 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 MNS 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.

Über Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Fällen pulmonaler Embolien und Fällen tiefer Venenthrombose, wurde im Zusammenhang mit antipsychotischen Arzneimitteln berichtet – die Häufigkeit ist nicht bekannt.

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 Gleichgültigkeit mit Übergang zu Schlafzuständen, manchmal in Verbindung mit niedrigem Blutdruck.

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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätz- bar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutdyskrasie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion; Angioneurotisches Ödem; Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Inadäquate Sekretion des anti-diuretischen Hormons
Psychiatrische Erkrankungen		Ängstlichkeit; Unruhe/Akathisie	Verwirrheitszustände, Agitation	Dysphorie	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit	Dystonie, Oculogyration		Extrapyramidale Störungen, Krämpfe, Zittern	Epileptische Anfälle, Parkinson-Krankheit, psychomotorische Hyperaktivität, Koma
Herzkrankungen		Tachykardie, Schwindel	Kardiale Arrhythmie, einschließlich ventrikulärer Arrhythmien	Herzstillstand	Torsade de pointes; verlängertes QT-Intervall im EKG
Gefäßerkrankungen	Hypotonie				Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					Bronchospasmus; Laryngospasmus
Erkrankungen der Haut und des Hautzellgewebes			Ausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	Plötzlicher Herztod	

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 Torsade de pointes begünstigen, z. B. Störungen im Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie 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 besitzt keine anticholinerge und antihistaminerge Wirkung.

Droperidol besitzt eine hemmende Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren in der Chemotrigger-Zone der Area postrema und wirkt daher stark antiemetisch und ist besonders wirksam bei der Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen und/oder induziert durch opioide Analgetika.

Bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg führt Droperidol zu einem Abfall des mittleren Blutdrucks, zunächst verursacht durch einen Abfall des kardialen Outputs, nachfolgend durch die 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 Herz-

frequenz und hat deshalb keine negative, inotrope Wirkung. Seine schwache hemmende Wirkung auf α_1 -adrenerge Rezeptoren kann eine leichte Hypotonie verursachen, zu einem verringerten peripheren, vaskulären Widerstand führen sowie den Blutdruck in den Pulmonalarterien senken (besonders wenn dieser ungewöhnlich hoch ist). Es kann auch die Inzidenz einer durch Epinephrin ausgelösten Arrhythmie 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 Placebo-kontrollierte Studie und eine Studie kontrolliert durch ein Vergleichsarzneimittel), 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 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 von Natriumchlorid-Lösung (12 ± 35 ms). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwi-

schen den Droperidol- und Natriumchlorid-Gruppen bezüglich der Zahl von Patienten mit einer Verlängerung des QTc von mehr als 10 % im Vergleich zu den Ausgangswerten. Für eine durch Droperidol ausgelöste QTc-Verlängerung nach einer Operation gab es keinen Nachweis.

Aus Elektrokardiogramm- oder 12-Kanal-EKG-Ableitungen ergeben sich keine Hinweise auf ektopische Herzschläge während der perioperativen Phase. Die o.g. Studie mit 0,75 mg Droperidol intravenös gegen Vergleichsmedikation weist eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls auf (maximal 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 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 ($t_{1/2\beta}$) beträgt 134 ± 13 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zum karzinogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Elektrophysiologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zeigen insgesamt ein Risiko für Droperidol an, das QT-Intervall beim Menschen zu verlängern.

Die geschätzte Peak-Plasmakonzentration an freiem Droperidol beim Menschen (siehe oben) ist ungefähr 4-fach höher bis 25-fach niedriger als die Droperidol-Konzentrationen, die die Endpunkte in den verschiedenen *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Untersuchung des Einflusses auf die kardiale Repolarisation beeinflussten. Der Plasmaspiegel fällt um eine Zehnerpotenz innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion.

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 nicht mit anderen Arzneimitteln, außer denen in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Lösung ist nach Anbruch sofort zu verwenden.

Nach Verdünnung: Die chemische Stabilität nach Verdünnung mit einer Morphin-Sulfat-Lösung in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

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

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

Die Injektionslösung darf mit einer Morphin-Sulfat-Lösung in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

Die Lösung muss vor Gebrauch visuell kontrolliert werden. Nur klare und farblose Lösungen, frei von sichtbaren Partikeln dürfen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Carinopharm GmbH
Bahnhofstr. 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01*
Telefax: 0180 2 1234-02*
E-Mail: info@carinopharm.de

* 0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; Mobilfunkhöchstpreise: 0,42 € pro Minute

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87570.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin