

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PONVeridol 1,25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle zu 1 ml enthält 1,25 mg Droperidol.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Droperidol 1,25 mg/ml Injektionslösung liegt zwischen 3,0 – 3,8. Die Osmolalität beträgt 134 Milliosmol/kg Wasser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und als Therapie der 2. Wahl bei Kindern (2 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 18 Jahre).
- Zur Vorbeugung von durch Morphinderivate induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen während postoperativer Patienten-kontrollierter 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. Langsam verabreichen (hypotone Lösung).

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

Erwachsene

0,625 mg – 1,25 mg (0,5 – 1,0 ml)

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

0,625 mg (0,5 ml)

Droperidol sollte zu Beginn in niedriger Dosis verabreicht und bei Bedarf vorsichtig erhöht werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz

0,625 mg (0,5 ml)

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

20 – 50 Mikrogramm/kg (bis maximal 1,25 mg)

Kinder (bis 2 Jahre)

Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Zur PONV-Vorbeugung sind Antiemetika bei Patienten mit mäßigem und hohem Risiko angezeigt. Die Risikobeurteilung sollte anhand anerkannter Standard-Skalen oder –Scores wie dem modifizierten APFEL-Score erfolgen.

Die Anwendung von PONVeridol soll 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende erfolgen. Weitere Dosen können je nach Bedarf alle 6 Stunden verabreicht werden. Bei Erwachsenen lässt sich die Verhinderung von frühzeitig auftretendem Erbrechen und spät auftretender Übelkeit durch Dosen über 0,75 mg bis maximal 1,25 mg verbessern.

Bei Erwachsenen und Kindern gehen höhere Dosen mit einem erhöhten Risiko für Sedierung und Schläfrigkeit einher.

Vorbeugung von durch Morphinderivate induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen während postoperativer Patienten-kontrollierter Analgesie (PCA):

Erwachsene

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre) und Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz

Keine Daten bezüglich PCA verfügbar.

Kinder (bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PONVeridol ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Falls erforderlich, sollten Opioide nur in geringen Dosen angewendet werden.

Art der Anwendung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 5.1 und 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile Überempfindlichkeit gegen Butyrophenone
- Bekanntes oder vermutetes verlängertes 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 gleichzeitiger Behandlung mit Medikamenten, bei denen bekanntermaßen ein Risiko für Torsades de Pointes durch Verlängerung des QT-Intervalls besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
- Bradykardie (< 55 Herzschläge pro Minute)
- Bekannte Komedikation, die zu Bradykardie führen kann
- Phäochromozytom
- Komatöse Zustände
- Parkinson-Krankheit
- Schwere Depression

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zentrales Nervensystem

Droperidol kann die durch andere ZNS-depressiv wirkende Arzneimittel hervorgerufene ZNS-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 extrapyramidalen Symptome führen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung sollte bei Patienten mit Epilepsie, Epilepsie in der Anamnese oder Erkrankungen mit erhöhter Epilepsie- oder Krampfnäigung mit Vorsicht erfolgen.

HerzKreislaufsystem

Nach Gabe von Droperidol sind leichte bis mäßige Hypotonie und gelegentlich (Reflex-)Tachykardie beobachtet worden. Diese Reaktion klingt für gewöhnlich spontan wieder ab. Bei persistierender Hypotonie sollte die Möglichkeit einer Hypovolämie in Betracht gezogen werden und ein entsprechender Flüssigkeitsausgleich erfolgen.

PONVeridol wird mit einer Verlängerung des QT/QTc Intervalls in Zusammenhang gebracht. Medikamente, die eine QT/QTc Verlängerung verursachen, könnten das Torsade de Pointes Risiko erhöhen.

Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von PONVeridol an Patienten geboten, bei denen ein erhöhtes Risiko für Torsade de Pointes während der Behandlung mit einem QT/QTc verlängerndem Medikament zu bestehen scheint. Allgemein gibt es in der Bevölkerung folgende Risikofaktoren für Torsade de Pointes:

- Weibliches Geschlecht
- 65 Jahre oder älter (kleine Dosis)
- Vorliegen genetischer Varianten, die Ionenkanäle oder regulierende Proteine des Herzens beeinträchtigen, vor allem das angeborene Long-QT-Syndrom
- Familienanamnese mit plötzlichem Herztod unter 50 Jahren
- Herzkrankheit (Myokardinfarkt oder Ischämie, kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie, Reizleitungssystemerkrankung)
- Arrhythmien in der Anamnese (vor allem ventrikuläre Arrhythmien, Vorhofflimmern oder vor kurzem erfolgte Konversion von Vorhofflimmern)
- 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 Diarrhoe
- Akute neurologische Vorkommnisse (z. B. intrakranielle oder Subarachnoidalblutung, Gehirnschlag, intrakranielles Trauma)
- Ernährungsdefizite (z. B. Essstörungen, extreme Diäten)
- Diabetes mellitus
- Autonome Neuropathie
- Adipositas

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

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten Arzneimittel einnehmen, die wahrscheinlich zu einer Störung des Elektrolythaushalts führen (siehe Abschnitt 4.5).

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

sowie das QT/QTc Intervall verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn starke CYP1A2- und CYP3A4-Hemmer gleichzeitig mit Droperidol verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Droperidol bei Patienten, bei denen ein Alkoholmissbrauch bekannt ist oder vermutet wird oder die aktuell große Mengen an Alkohol zu sich genommen haben, da das Arrhythmierisiko erhöht ist.

Im Fall einer ungeklärten Hyperthermie muss die Behandlung unbedingt abgebrochen werden, da dies ein Hinweis für ein malignes neuroleptisches Syndrom sein kann.

Unter Neuroleptika wurde über Fälle venöser Thromboembolien (VTE) berichtet. Da mit Neuroleptika behandelte Patienten häufig erworbene VTE-Risikofaktoren aufweisen, sollten vor und während der Behandlung mit PONVeridol alle möglichen VTE-Risikofaktoren identifiziert und vorbeugende Maßnahmen ergriffen werden.

Die Dosis sollte für ältere Personen (über 65 Jahre) und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

- Zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen als Therapie der 2. Wahl bei Kindern (2 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 18 Jahre).
Eine Dosierung von 20 – 50 Mikrogramm/kg (bis maximal 1,25 mg) wird angewendet.
- Zur Vorbeugung von durch Morphinderivate induzierter Übelkeit und Erbrechen während postoperativer Patienten-kontrollierter Analgesie (PCA).
Die Sicherheit und Wirksamkeit von PONVeridol ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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. Disopyramid, Procainamid, Chinidin
- Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Amiodaron, Sotalol
- Makrolid-Antibiotika, z. B. Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin
- Fluorchinolon-Antibiotika, z. B. Sparfloxacin
- 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, Phenothiazin, Pimozid, Sulpirid, Sertindol, Thioridazin
- Antimalaria-Mittel, z. B. Chinin, Chloroquin, Halofantrin
- Cisaprid, Domperidon, Methadon, 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 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

Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Droperidol zusammen mit jedem anderen Arzneimittel, welches das QT-Intervall bekanntermaßen verlängert. Um das Risiko einer QT-Verlängerung

zu reduzieren, ist besondere Vorsicht geboten, wenn Patienten Arzneimittel einnehmen, die zu einer Störung des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie und/oder Hypermagnesiämie) 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, die eine orthostatische Hypotonie zur Folge haben können.

Wie andere Beruhigungsmittel kann 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 schwächer sein.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450 Isoenzyme (CYP) CYP1A2 und/oder CYP3A4 hemmen, können den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkungsdauer sowie das QT/QTc Intervall 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

Begrenzte klinische Daten haben kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gezeigt.

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

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

Bei Neugeborenen, deren Mütter unter Langzeitbehandlung hoher Dosen von Neuroleptika standen, konnten vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidalen 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

Butyrophenone werden in der Muttermilch ausgeschieden. Die Behandlung mit Droperidol sollte auf eine einzige Applikation beschränkt werden. Eine wiederholte Anwendung wird nicht empfohlen.

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.

Ergebnisse aus konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität lassen keine speziellen Risiken für den Menschen erkennen.

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

PONVeridol 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 lenken 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 (MNS) und dessen Symptome sowie zusätzlich Bewegungsstörungen wie Dyskinesie und Fälle von Angst oder Unruhe beobachtet.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutdyskrasien

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktion, angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: unangemessene Sekretion von antidiuretischem Hormon

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Ängstlichkeit, Unruhe/Akathisie

Selten: Verwirrungs-, Erregungszustände

Sehr selten: Dysphorie

Nicht bekannt: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit

Gelegentlich: Dystonie, Augenverdrehen

Sehr selten: extrapyramidale Störungen, Krämpfe, Zittern

Nicht bekannt: epileptische Anfälle, Parkinson-Krankheit, psychomotorische Hyperaktivität, Koma

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Schwindel

Selten: kardiale Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Arrhythmien

Sehr selten: Herzstillstand, Torsade de Pointes, verlängertes QT-Intervall im EKG

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Nicht bekannt: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus, Laryngospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Sehr selten: plötzlicher Herztod

Gelegentlich wurden 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 Amenorrhoe, Galactorrhoe, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie und Oligomenorrhoe 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 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

Eine Überdosierung von Droperidol manifestiert sich durch eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkung. Symptome einer versehentlichen Überdosierung sind psychische Indifferenz bis hin zu starker Schläfrigkeit, gelegentlich mit Blutdrucksenkung verbunden.

Bei höheren Dosierungen oder empfindlichen Patienten kann es zu extrapyramidalen Beschwerden kommen (Salivation, abnorme Bewegungen von Mund, Kopf und Gliedmaßen, gelegentlich Muskelrigidität). Stark überdosiert können Konvulsionen auftreten. Selten wurden Fälle von verlängertem QT-Intervall, ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod berichtet.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, bei Auftreten von extrapyramidalen Erscheinungen sollte jedoch 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 (besonders Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie sollten berücksichtigt werden.

Fälle von schwerwiegender Hypotonie sollten durch Erhöhung des Kreislaufvolumens behandelt bzw. andere entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Auf die Freihaltung der Atemwege und ausreichende Sauerstoffzufuhr ist zu achten; die Verwendung einer Larynxmaske oder eines Endotrachealtubus könnte angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte der Patient 24 Stunden oder länger sorgfältig beobachtet werden; Körperwärme und adäquate Flüssigkeitszufuhr sollte aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Butyrophenon-Derivate, ATC-Code: N05AD08

Droperidol ist ein Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone. Das pharmakologische Profil wird vor allem durch eine Dopamin-hemmende und eine schwache $\alpha 1$ -adrenolytische Wirkung charakterisiert. Droperidol besitzt keine anticholinergische und antihistaminerge Aktivität.

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

Bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg führt Droperidol zu einem Abfall des mittleren Blutdrucks. Dies ist in einer ersten Phase bedingt durch einen verminderten kardialen Output und nachfolgend durch die Verminderung des kardialen Preload. Diese Entwicklungen 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 $\alpha 1$ -adrenergen Rezeptoren kann eine mäßige 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 Arrhythmien (ausgelöst durch Adrenalin) reduzieren, verhindert aber nicht andere Formen von kardialen Arrhythmien.

PONV

In einer systematischen Übersichtsarbeit zu 222 Studien zur PONV-Vorbeugung war das PONV-Risiko im Vergleich zu Placebo reduziert, wobei das RR (95% Konfidenzintervall) für Übelkeit 0,65 (0,60-0,71), für Erbrechen 0,65 (0,61-0,70) und für Übelkeit und Erbrechen kombiniert 0,62 (0,58-0,67) betrug.

In einer gepoolten Auswertung von 2.061 Patienten mit hohem PONV-Risiko war Droperidol 1,25 mg wirksamer als Ondansetron 4 mg oder Droperidol 0,625 mg bei der Verhinderung von Übelkeit ($p < 0,05$; Ausbleiben von Übelkeit: 43%, 29% bzw. 29%), bei der Verhinderung von Erbrechen (vollständiges Ansprechen 0-24 h: 56%, 53% bzw. 48%) sowie bei der Reduzierung des Notfallmedikationsbedarfs (26%, 34% bzw. 32%).

Monotherapie

In einer Metaanalyse wurden Daten aus 74 klinischen Studien mit 5.351 Patienten, die mit Droperidol nach 24 verschiedenen Schemata behandelt wurden, und 3.372 Patienten, die Placebo oder keine Behandlung erhielten, ausgewertet. Analysiert wurde die Inzidenz von früh (0-6 Stunden) und spät (0-24 Stunden) aufgetretenen PONV-Ereignissen bei Erwachsenen und Kindern (siehe Tabelle).

Frühe und späte Therapieergebnisse nach Droperidolgabe im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen

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

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

Kombinationstherapie

In einer randomisierten Studie mit 4.123 Patienten wurde die Wirksamkeit monotherapeutischer und kombinierter antiemetischer Interventionen bei Patienten mit hohem PONV-Risiko untersucht. Zu den

Behandlungen gehörten 1,25 mg Droperidol oder kein Droperidol; 4 mg Ondansetron oder kein Ondansetron; 4 mg Dexamethason oder kein Dexamethason.

Die zusätzliche Anwendung weiterer Antiemetika reduzierte die PONV-Inzidenz entsprechend einer Reduzierung des relativen Risikos von Übelkeit und Erbrechen für jedes zusätzliche Antiemetikum um etwa 26%. Alle geprüften Antiemetika waren gleich wirksam.

PCA

Zu 14 Studien mit 1.117 Patienten, die eine PCA erhielten, wurde eine systematische Übersichtsarbeit angefertigt.

In 6 Studien wurde Droperidol zusammen mit Morphin in einem Dosisbereich von 0,017-0,17 mg/mg angewendet; 0,017-0,33 mg/Bolus. Die Inzidenz eines beliebigen emetischen Ereignisses betrug bei Patienten, die Placebo erhielten, 66% gegenüber 30% bei Patienten, die Droperidol erhielten.

QTc

In einer placebokontrollierten Studie zeigte die Behandlung mit Droperidol 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 Placebo (12 ± 35 ms). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Droperidol- und Placebo-Gruppen bezüglich der Zahl von Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls von mehr als 10%. In einer zweiten Studie mit 0,75 mg intravenös verabreichtem Droperidol und 4 mg Ondansetron fand sich eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls (17 ± 9 ms unter Droperidol, 20 ± 13 ms unter Ondansetron), wobei das QTc-Intervall nach der 90. Minute signifikant kürzer war.

In einer Studie zur Untersuchung der Kombination aus Ondansetron (4 mg) und Droperidol (1 mg) zeigte sich, dass beide Substanzen das QTc-Intervall voneinander unabhängig verlängerten (17 ± 10 ms unter Ondansetron, 25 ± 8 ms unter Droperidol); jedoch fand sich bei kombinierter Gabe keine additive Wirkung (28 ± 10 ms).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung fällt die Plasmakonzentration während der ersten 15 Minuten rasch ab. Dabei handelt es sich um einen von der Metabolisierung unabhängigen, auf eine Umverteilung der Substanz zurückzuführenden Vorgang. Die Plasmaproteinbindung beträgt 85-90%. Das Distributionsvolumen 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 geringen Ausmaß durch 2C19. Die Metaboliten zeigen keine neuroleptische Aktivität.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Abbau. 75% werden über die Nieren ausgeschieden. Unverändert werden nur 1% der aktiven Substanz über den Urin und 11% über den Stuhl ausgeschieden. Die Plasma-Clearance beträgt 0,8 (0,4-1,8) l/min.

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 134 ± 13 Minuten.

Arzneimittelwechselwirkungen

In einer Studie, in der Ondansetron (4 mg) und Droperidol (1 mg) kombiniert eingesetzt wurden, zeigte sich, dass es zwischen den beiden Substanzen bei kombinierter Anwendung zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen kam.

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 bei wiederholter Gabe, zum genotoxischen oder karzinogenen Potential und zur reproduktiven Toxizität lassen kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen. Eine mit oral verabreichtem Droperidol bei Ratten durchgeführte Studie zeigte beim bis zu 20-Fachen der maximalen humantherapeutischen Dosis bei männlichen und weiblichen Tieren keine Beeinträchtigung der Fertilität.

Elektrophysiologische in-vitro und in-vivo-Untersuchungen ergaben für Droperidol ein allgemeines Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls beim Menschen.

Die geschätzte Peak-Plasmakonzentration von Droperidol beim Menschen (siehe oben) ist ungefähr 4-fach höher bis 25-fach niedriger als die Endpunkt-beeinflussende 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)

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

Weinsäure

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung, weniger als 1mmol Natrium)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibel mit Barbituraten. Dieses Medikament darf nicht mit anderen Medikamenten gemischt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitte 5.1 und 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.>

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem erstmaligen Öffnen zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Verwendungsdauer und Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Verwendungsdauer und Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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 Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
3002 Purkersdorf
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84301.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig