

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Droperidol Kalceks 1,25 mg/ml Injektionslösung
Droperidol Kalceks 2,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Droperidol Kalceks 1,25 mg/ml Injektionslösung

Jede Ampule mit 1 ml Injektionslösung enthält 1,25 mg Droperidol.

Droperidol Kalceks 2,5 mg/ml Injektionslösung

Jede Ampule mit 1 ml Injektionslösung enthält 2,5 mg Droperidol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,0-3,8.

Die Osmolalität beträgt etwa 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Droperidol Kalceks ist angezeigt:

- Zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen(PONV) bei Erwachsenen und als Therapie der zweiten Wahl bei Kindern (2 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 18 Jahre),
- Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, induziert durch Morphin und Morphinderivate bei der postoperativen patientenkontrollierten Analgesie (PCA) bei Erwachsenen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus. Dieses Arzneimittel muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Dosierung

Die Dosierung ist an den Einzelfall anzupassen. Die zu berücksichtigenden Faktoren sind Alter, Körpergewicht, Verwendung von anderen Arzneimitteln, die Art der Anästhesie und chirurgische Verfahren.

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

Erwachsene: 0,625 mg bis 1,25 mg.

Ältere (über 65 Jahre): 0,625 mg.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen: 0,625 mg.

Kinder und Jugendliche

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 18 Jahre): 10 bis 50 Mikrogramm/kg (bis zu einer Höchstdosis von 1,25 mg).

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

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

Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, induziert durch Morphin und Morphinderivate bei der postoperativen patientenkontrollierten Analgesie (PCA)

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

Ältere (über 65 Jahre), Nieren- und Leberfunktionsstörungen: Es stehen keine Daten bezüglich der PCA zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche

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

Bei Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Arrhythmie oder einem vermuteten Risiko hierfür ist eine fortlaufende Puls-Oximetrie durchzuführen und nach jeder i. v. Injektion für 30 Minuten fortzusetzen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

4.3 Gegenanzeigen

Droperidol Kalceks ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen Butyrophenone;
- 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, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5);
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie;
- Bradykardie (< 55 Herzschläge pro Minute);
- Bekannter Begleitmedikation, die zu Bradykardie führen kann;
- Phäochromozytom;
- Komatösen Zuständen;
- Parkinson-Krankheit;
- Schwerer Depression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zentrales Nervensystem (ZNS)

Droperidol kann die durch andere ZNS-depressiv wirkende Arzneimittel hervorgerufene ZNS-Depression verstärken. Patienten unter Allgemeinanästhesie oder Arzneimitteln mit ausgeprägt ZNS-dämpfender Wirkung sowie Patienten, die Symptome einer ZNS-Depression zeigen, sind engmaschig zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid und anderen Neuroleptika kann zu einer Zunahme extrapyramidalen Symptome führen und ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung soll mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit Epilepsie (oder Epilepsie in der Anamnese) und mit Erkrankungen, die zu erhöhter Epilepsie- oder Krampfneigung führen.

Herz-Kreislauf-System

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

Patienten, die folgende Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien aufweisen oder bei denen ein entsprechender Verdacht besteht, sind vor der Anwendung von Droperidol genau zu untersuchen:

- Schwere Herzkrankheit in der Anamnese einschließlich schwerer ventrikulärer Arrhythmie, AV-Block 2. oder 3. Grades, Sinusknoten-Dysfunktion, kongestive Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit und linksventrikuläre Hypertrophie;
- Plötzlicher Tod 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 Anwendung von Insulin in akuten Fällen oder bei Patienten mit länger andauerndem Erbrechen und/oder Diarrhoe.

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

Bei Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Arrhythmie oder einem vermuteten Risiko hierfür ist eine fortlaufende Puls-Oximetrie durchzuführen und nach jeder i. v. Injektion für 30 Minuten fortzusetzen.

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, sind vor der Gabe von Droperidol sorgfältig zu untersuchen.

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Arzneimittel, die bekanntermaßen durch QT-Verlängerung *Torsades de Pointes* hervorrufen, dürfen nicht gleichzeitig mit Droperidol angewendet werden. Beispiele dafür sind:

- Antiarrhythmika der Klasse IA;
- Antiarrhythmika der Klasse III;
- Makrolid-Antibiotika;
- Fluorchinolon-Antibiotika;
- Antihistaminika;
- Bestimmte Antipsychotika;
- Antimalaria-Mittel;
- Cisaprid, Domperidon, Methadon, Pentamidin.

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

Der Konsum von alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln soll vermieden werden.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung 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, Morphinderivate) 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 abgeschwächt werden.

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 Droperidol gleichzeitig mit CYP1A2-Hemmern, CYP3A4-Hemmern oder Hemmern beider Isoenzyme angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine begrenzte Anzahl an klinischen Daten zeigte keine Zunahme des Risikos für Missbildungen. An Ratten ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Droperidol. Tierexperimentelle Studien geben nur unzureichend Aufschluss über die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Embryo/Fötus, Geburt und postnatale Entwicklung.

Bei Neugeborenen, deren Mütter unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Neuroleptika standen, wurden vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidaler Natur festgestellt.

In der Praxis ist es, als Vorsichtsmaßnahme, vorzuziehen, Droperidol während der Schwangerschaft nicht anzuwenden. Sollte im fortgeschrittenen Stadium einer Schwangerschaft die Anwendung notwendig sein, wird die Kontrolle der neurologischen Funktionen des Neugeborenen empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Droperidol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Droperidol keine Fahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Laut klinischen Erfahrungsberichten sind Benommenheit und Sedierung die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Weniger häufig wurden ferner Hypotonie, kardiale Arrhythmie, malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und Symptome in Zusammenhang mit NMS sowie zusätzlich Bewegungsstörungen wie Dyskinesie und Fälle von Angst oder motorische Unruhe beobachtet.

Systemorganklasse	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000	Sehr selten <1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutdyskrasie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Unangemessene Sekretion des antidiuretischen Hormons
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Unruhe/ Akathisie	Verwirrheitszustände, Unruhe	Dysphorie	Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit	Dystonie, Okulogyration		Extrapyramidale Störungen, Krampfanfälle, Tremor	Epileptische Anfälle, Parkinson-Krankheit
Herzerkrankungen		Tachykardie, Schwindel	Kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Arrhythmien	Herzstillstand, <i>Torsades de Pointes</i> , Verlängertes QT-Intervall im EKG	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie				Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Bronchospasmus, Laryngospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	Plötzlicher Tod	

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

Vereinzelte Fälle von Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Hyperprolaktinämie, Oligomenorrhoe und neonatales Arzneimittelentzugssyndrom waren assoziiert mit Langzeitexposition bei psychiatrischen Indikationen.

Unter Behandlung mit Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose, berichtet worden (die Häufigkeit ist 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Die Symptome einer unbeabsichtigten Überdosierung sind psychische Indifferenz mit Übergang zu Schlafzuständen, manchmal in Verbindung mit erniedrigtem Blutdruck.

Bei höherer Dosis oder empfindlichen Patienten können extrapyramidale Störungen auftreten (verstärkter Speichelfluss, abnormale Bewegungen, manchmal Muskelstarre). Bei toxischen Dosierungen können Krämpfe auftreten.

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

Behandlung

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

Bei einer Überdosierung mit Droperidol sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen eines verlängerten QT-Intervalls zu überwachen.

Faktoren, die *Torsades de Pointes* begünstigen, z. B. Störungen im Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie, sind zu berücksichtigen.

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

Falls erforderlich, soll 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: Psycholeptika, Butyrophenon-Derivate. ATC-Code: N05AD08.

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In einer Dosis von 0.2 mg/kg besitzt Droperidol eine spezifische antiarrhythmische

Wirkung durch einen Effekt auf die myokardiale Kontraktilität (Verlängerung der Refraktärperiode) und eine Senkung des arteriellen Blutdrucks.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei Studien (eine plazebokontrollierte Studie und eine Studie kontrolliert durch ein wirksames Vergleichs Arzneimittel), die im Rahmen von Allgemeinanästhesien durchgeführt wurden, sollten die QTc-Veränderungen genauer untersuchen, die nach niedrigdosierten Gaben von Droperidol (0,625 und 1,25 mg intravenös bzw. 0,75 mg intravenös) zur Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen auftraten. Dabei zeigt sich eine Verlängerung des QT-Intervalls 3 – 6 Minuten nach Gabe von 0,625 und 1,25 mg Droperidol (um 15 ± 40 und 22 ± 41 ms), aber diese Veränderungen unterschieden sich nicht signifikant von denen nach NaCl-Infusionslösung (12 ± 35 ms). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Droperidol- und NaCl-Infusionslösungsgruppen bezüglich der Zahl von Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls um mehr als 10 % im Vergleich zum Ausgangswert. Für durch Droperidol ausgelöste QTc-Verlängerungen nach einem chirurgischen Eingriff gab es keine Belege.

Aus Standard- und 12-Kanal-EKG-Ableitungen ergaben sich keine Hinweise auf ektopische Herzschläge in der perioperativen Phase. Die Vergleichsstudie mit 0,75 mg Droperidol intravenös gegen ein anderes wirksames Arzneimittel zeigte eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls auf (maximal 17 ± 9 ms in der zweiten Minute nach Droperidol-Gabe im Vergleich zum Ausgangswert) mit einer signifikanten Verkürzung des QTc-Intervalls nach 90 Minuten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

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

Biotransformation

Droperidol wird in der Leber rasch metabolisiert und unterliegt einer Oxidation, Dealkylierung, Demethylierung und Hydroxylierung durch die Cytochrom P450 Isoenzyme 1A2 und 3A4 und in einem 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Die freie Spitzenplasmakonzentration von Droperidol beim Menschen 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. Die Plasmaspiegel fallen um etwa 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, wenn es wie vorgeschrieben beim Patienten angewendet wird, ein Risiko für die Umwelt darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weinsäure
Mannitol
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen der Ampulle

Nach dem ersten Öffnen unmittelbar verwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die Gebrauchskompatibilität und -stabilität von Droperidol Kalceks 1,25 mg/ml Injektionslösung und Droperidol Kalceks 2,5 mg/ml Injektionslösung mit Morphin in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung wurde in Spritzen aus Polypropylen (PP) und Polycarbonat (PC) für 14 Tage bei 25 °C (vor Licht geschützt) und bei 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2° bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels und nach Anbruch des Behältnisses, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in Braunglasampullen Typ I mit One-Point-Cut (OPC). Die Ampullen befinden sich in einem Liner der in einem Umkarton verpackt ist.

Packungsgrößen: 5 oder 10 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Lösung muss vor Gebrauch visuell kontrolliert werden. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Anzeichen von Verderb bemerken. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tel.: +371 67083320
E-Mail: kalceks@kalceks.lv

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Droperidol Kalceks 1,25 mg/ml Injektionslösung: Z.Nr.: 140564
Droperidol Kalceks 2,5 mg/ml Injektionslösung: Z.Nr.: 140565

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1.4.2021

10. STAND DER INFORMATION

02/2022

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.