

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PONVeridol 1,25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle (= 1 ml) enthält 1,25 mg Droperidol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1mmol Natrium/ml (als Natriumhydroxidlösung)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Injektionslösung
Der pH-Wert liegt zwischen 3,0 – 3,8.
Die Osmolalität beträgt 134 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Erwachsenen sowie 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Bei Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien sollte nach jeder einzelnen i.v.-Injektion eine kontinuierliche Überwachung mittels EKG bzw. Pulsoxymetrie und für die Dauer von 30 Minuten durchgeführt werden.

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

Dosierung

Erwachsene: 0,625 mg – 1,25 mg (0,5 – 1 ml)

Ältere Patienten (über 65 Jahre): 0,625 mg (0,5 ml)

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).

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder (bis 2 Jahre): Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Die Anwendung von PONVeridol sollte 30 Minuten vor dem voraussichtlichen Operationsende erfolgen. Weitere Dosen können je nach Bedarf alle 6 Stunden verabreicht werden. Die Dosierung sollte der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Zu berücksichtigen sind Faktoren wie Alter, Gewicht, Applikation weiterer Arzneimittel, Art der Anästhesie und des chirurgischen Eingriffs.

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

Dosierung

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

Zur Anwendung bei der PCA kann die Injektionsspritze mit Droperidol und Morphin aufgezogen und mit 0,9%iger steriler Kochsalzlösung für Injektionszwecke auf die gewünschte Menge aufgefüllt werden

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

Kinder und Jugendliche: Bei PCA nicht indiziert.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Droperidol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Butyrophenone
- bekanntes oder vermutetes verlängertes QT_c-Intervall (QT_c > 450 ms bei Frauen und > 440 ms bei Männern). Dies gilt auch für Patienten mit congenital verlängertem QT_c-Intervall, Patienten mit congenital verlängertem QT_c-Intervall in der Familienanamnese und Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT_c-Intervall verlängern (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

PONVeridol ist hypoton und darf daher nicht in eine Schlauchleitung einer Bluttransfusion verabreicht werden.

Zentrales Nervensystem

Droperidol kann die durch andere ZNS-wirksame Arzneimittel hervorgerufene ZNS-Depression verstärken. Patienten unter Allgemeinanästhesie oder Arzneimitteln mit ausgeprägt dämpfender Wirkung auf das ZNS 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).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie (oder Epilepsie in der Anamnese) bzw. mit Erkrankungen, die zu erhöhter Epilepsie- oder Krampfneigung führen.

Herz-Kreislaufsystem

Geringfügige bis mäßige Hypotonie und gelegentlich (Reflex-) Tachykardie, die aber für gewöhnlich spontan verschwindet, sind nach Verabreichung von Droperidol beobachtet worden. Bei

persistierender Hypotonie sollte die Möglichkeit einer Hypovolämie berücksichtigt werden und entsprechende Volumensubstitution erfolgen.

Patienten, die folgende Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien aufweisen oder bei denen ein entsprechender Verdacht besteht, sollten vor der Anwendung von Droperidol genau untersucht werden:

- Hypokaliämie oder eine bereits bestehende QT_c-Verlängerung
- Schwere Herzkrankheiten in der Anamnese einschließlich schwerer ventrikulärer Arrhythmie, AV-Block 2. oder 3. Grades, Sinusknoten-Dysfunktion, kongestive Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheit und 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, die Abführmittel, Glucocorticoide oder nicht-kaliumsparende Diuretika einnehmen, in Zusammenhang mit der Verabreichung 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 Anwendung von Droperidol die Serum-Elektrolytwerte und der Kreatininwert ermittelt und eine QT-Verlängerung ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit nachgewiesenen ventrikulären Arrhythmien oder einem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien sollte nach jeder einzelnen i.v.-Injektion eine kontinuierliche Überwachung mittels Pulsoxymetrie durch- und für die Dauer von 30 Minuten fortgeführt werden.

Allgemein

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. nicht-kaliumsparende Diuretika, Abführmittel und Glucocorticoide.

Substanzen, die die Aktivität der Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP) CYP 1A2 und/oder CYP 3A4 hemmen, könnten den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkdauer verlängern. Daher ist Vorsicht geboten, wenn starke CYP 1A2- und CYP 3A4-Hemmer gleichzeitig mit Droperidol verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, bei denen ein Alkoholmissbrauch bekannt ist oder vermutet wird oder die aktuell große Mengen an Alkohol zu sich genommen haben, sollten vor der Gabe von Droperidol sorgfältig untersucht werden.

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

Es wurde über Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) bei Gabe von Antipsychotika berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, oft ein mögliches Risiko für VTE aufweisen, sollten diese vor und während der Behandlung mit Droperidol identifiziert und vorbeugende Maßnahmen unternommen 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 Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Arzneimittel, die zu einem verlängerten QT_c-Intervall führen, dürfen nicht gleichzeitig mit Droperidol angewendet werden. Beispiele dafür sind:

- bestimmte Antiarrhythmika
 - o Klasse IA-Antiarrhythmika (z.B.: Disopyramid, Procainamid, Chinidin)
 - o Klasse III-Antiarrhythmika (z.B.: Amiodaron, Sotalol, Ibutilid)
- bestimmte Antihistaminika (z.B.: Astemizol, Terfenadin)
- SSRIs (z.B.: Fluoxetin, Sertralin, Fluvoxamin)
- 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)
- Antimalaria-Arzneimittel (z.B.: Chinin, Chloroquin, Halofantrin)
- Makrolid-Antibiotika (z.B.: Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin)
- Fluorchinolon-Antibiotika (z.B.: Sparfloxacin)
- Cisaprid
- Pentamidin
- Tacrolimus
- Tamoxifen und
- Vincamin.
- Domperidon
- Methadon

Eine Kombination 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 (siehe 4.4).

Auf den Konsum von alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln soll verzichtet 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. nicht-kaliumsparende Diuretika, Abführmittel und Glucocorticoide.

Droperidol kann die Wirkung von Sedativa (Barbiturate, Benzodiazepine, Morphinderivate) verstärken. Dasselbe gilt für antihypertensive Arzneimittel, was zu einer orthostatischen Hypotonie führen kann.

Wie andere Sedativa 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-Isoenzyme (CYP) CYP 1A2 und/oder CYP 3A4 hemmen, können den Abbau von Droperidol verlangsamen und die pharmakologische Wirkungsdauer verlängern. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Applikation von CYP 1A2-Hemmern (z.B. Ciprofloxacin, Ticlopidin), CYP 3A4-Hemmern (z.B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Verapamil) oder Hemmern beider Isoenzyme (z.B. Cimetidin, Mibefradil) geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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.

In einer prospektiven Studie erhielten 80 Patientinnen mit starker 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/h Droperidol 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.

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.

Bei Neugeborenen von Müttern unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Neuroleptika wurden vorübergehende neurologische Störungen extrapyramidaler Natur beschrieben.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Droperidol) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Neuroleptika vom Butyrophenon-Typ werden in die Muttermilch ausgeschieden; die Behandlung mit PONVeridol sollte daher auf eine einzige Applikation beschränkt werden. Eine wiederholte Anwendung wird nicht empfohlen.

Fertilität

Ergebnisse aus den üblichen Studien zur Reproduktionstoxizität lassen kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

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

PONVeridol beeinträchtigt die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen in erheblichem Ausmaß.

Patienten sollen bis 24 h 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 arterielle Hypotonie, kardiale Arrhythmien, malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und dessen Symptome sowie zusätzlich Bewegungsstörungen wie Dyskinesie und Fälle von Angst oder Unruhe beobachtet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

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, Müdigkeit

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

Nicht bekannt: Torsade de pointes, verlängertes QT-Intervall im EKG

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Nicht bekannt: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus, Laryngospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)

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

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

Fälle (Häufigkeit nicht bekannt:) von venöser Thromboembolie, einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose, bei Verabreichung von Antipsychotika wurden beobachtet.

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

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). Bei toxischen Dosierungen können Konvulsionen bzw. ventrikuläre Arrhythmien, verlängertes QT-Intervall und plötzlicher Herztod auftreten.

Behandlung

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

Patienten mit einer Überdosis Droperidol sollten engmaschig auf Anzeichen eines verlängerten QT-Intervalls hin beobachtet werden.

Faktoren, die das Auftreten von Torsades de Pointes begünstigen, z.B. Störungen im Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und Bradykardie, sollten berücksichtigt werden.

Eine ausgeprägte arterielle Hypotonie sollte mittels Vergrößerung des zirkulierenden Blutvolumens und anderer geeigneter Maßnahmen behandelt werden. Auf die Freihaltung der Atemwege und ausreichende Sauerstoffzufuhr ist zu achten; die Verwendung einer Kehlkopfmaske oder eine endotracheale Intubation 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: Psycholeptika, Antipsychotika, 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 α_1 -adrenolytische Wirkung charakterisiert. Droperidol besitzt keine anticholinergische und antihistaminerge Aktivität.

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/oder induziert durch Opioide. Bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg führt Droperidol zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks, verursacht zunächst durch einen Abfall des kardialen Outputs, anschließend durch eine Verminderung des kardialen Pre-loads. 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 bereits erhöht ist). Droperidol kann auch die Inzidenz von Arrhythmien (ausgelöst durch Adrenalin) reduzieren, verhindert aber nicht andere Formen von kardialen Arrhythmien.

In einer Dosis von 0.2 mg/kg besitzt Droperidol eine spezifische Wirkung durch einen Effekt auf die myokardiale Kontraktilität (Verlängerung der Refraktärperiode) und eine Senkung des arteriellen Blutdrucks.

Studien in der Allgemeinanästhesie mit Dosierungen von 0,625 bis 1,25 mg Droperidol erbrachten keine signifikante Verlängerung der QTc Zeit und keine Herz-Arrhythmien. Es bewirkt eine psychische Indifferenz bei gleichzeitiger Sedierung. Droperidol dämpft das Wahrnehmungsvermögen, induziert einen Status neurovegetativer Dämpfung und reduziert die Reflexe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung fällt die Plasmakonzentration während der ersten 15 min rasch ab. 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 und Hydroxylierung durch die Cytochrom P450 Isoenzyme 1A2 und 3A4, in geringerem Ausmaß auch durch 2C19. Die Metaboliten zeigen keine neuroleptische Aktivität.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Metabolisierung. 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 etwa 2 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie an 12 Kindern im Alter von 3.5 bis 12 Jahren zeigte, dass die Werte für Verteilungsvolumen und Clearance niedriger als die von Erwachsenen waren (0.58 ± 0.29 l/kg bzw. 4.66 ± 2.28 ml/kg*) und im gleichen Ausmaß abnehmen. Die Eliminationshalbwertszeit (101.5 ± 26.4 min) war ähnlich der bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Droperidol war nicht mutagen in einem *in-vitro*-Ames-Test mit 5 Bakterienstämmen und verhielt sich negativ hinsichtlich der Induktion von Mikronuklei in einem *in-vivo*-Knochenmarkstest an Ratten nach i.v.-Injektion. In einem *in-vitro*-Test an L5178Y-Maus-Lymphomzellen fand sich in keiner der beiden unabhängigen Testanordnungen ohne metabolische Aktivierung (-S9) ein signifikanter mutagener Effekt, jedoch ein biologisch signifikantes positives Resultat bei dem zweiten Test mit S9-Aktivierung. Innerhalb dieser Wirkstoffklasse finden sich widersprüchliche Resultate in bereits veröffentlichten Studien (Haloperidol). Es ist daher nicht möglich festzustellen, ob es sich bei dem positiven Genmutationsergebnis im jüngsten *in-vitro*-Test mit Droperidol in Maus-Lymphomzellen um einen Klasseneffekt handelt.

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

Die geschätzte freie Spitzenplasmakonzentration von Droperidol beim Menschen (s.o.) ist ungefähr 4fach höher bis 25fach niedriger als die Konzentration, die in den verschiedenen *in-vitro*- und *in-vivo*-Testsystemen zur Beurteilung der Wirkung dieses Arzneimittels auf die kardiale Repolarisation die jeweiligen Endpunkte beeinflussten. Die Plasmaspiegel fallen um etwa eine Zehnerpotenz innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Weinsäure (zur pH – Wert- Einstellung)
Natriumhydroxidlösung (zur pH-Wert -Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
PONVeridol ist inkompatibel mit Barbituraten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem erstmaligen Öffnen zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Lösungen sind zu verwerfen.

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

Über einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden kann eine Lösung aus Droperidol und Morphin in 0,9%iger Kochsalzlösung bei Raumtemperatur als chemisch-physikalisch stabil bezeichnet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen (hydrolytische Klasse I) 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kompatibilität von PONVeridol mit Morphin und 0,9%iger Kochsalzlösung wurde anhand aktueller Daten belegt.

Die Lösung soll vor Gebrauch visuell kontrolliert werden. Nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amomed Pharma GmbH
1190 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30514

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.07.2011

Datum Verlängerung der Zulassung: 09.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.