

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dehydrobenzperidol 0,5 mg/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke milliliter van de oplossing bevat 0,5 mg droperidol (1,25 mg/2,5 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

De pH van Dehydrobenzperidol 0,5 mg/ml oplossing voor injectie is 3,0 – 3,8 en heeft een osmolariteit van ongeveer 10 milliosmol/kg water.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB) bij volwassenen, en als tweede lijn, bij kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 18 jaar).
- Preventie van misselijkheid en braken veroorzaakt door morfine en derivaten gedurende postoperatieve autogecontroleerde pijnstilling (PCA) bij volwassenen.

Bepaalde voorzorgsmaatregelen zijn noodzakelijk bij het toedienen van droperidol: zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik. Langzaam toedienen (hypotone oplossing).

Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB)

Volwassenen: 0,625 mg tot 1,25 mg (1,25 tot 2,5 ml).

Ouderen (ouder dan 65 jaar): 0,625 mg (1,25 ml)

Lever/nierinsufficiëntie: 0,625 mg (1,25 ml)

Kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 18 jaar): 10 tot 50 microgram/kg (tot een maximum van 1,25 mg).

Kinderen (onder de 2 jaar): niet aanbevolen

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (POMB) zijn anti-emetica geïndiceerd voor patiënten met een matig tot hoog risico. Het risico dient beoordeeld te worden met behulp van standaard schalen of scores, bijvoorbeeld de vereenvoudigde Apfel-score.

Toediening van droperidol is aangeraden 30 minuten voor het te verwachten einde van de operatie. Dosering mag indien nodig elke 6 uur herhaald worden.

Bij volwassenen kan preventie van vroegtijdig braken en late misselijkheid verbeterd worden met doses boven de 0,75 mg, maar niet hoger dan 1,25 mg.

Bij volwassenen en kinderen worden hogere doses geassocieerd met een verhoogd risico op verdoving en slaperigheid.

Preventie van misselijkheid en braken veroorzaakt door morfine en derivaten gedurende postoperatieve autogecontroleerde pijnstilling bij volwassenen (PCA).

Volwassenen: 15 tot 50 microgram droperidol per mg morfine tot een maximale dagelijkse dosering van 5 mg droperidol.

Ouderen (ouder dan 65 jaar), lever/nierinsufficiëntie: geen gegevens in PCA beschikbaar.

Kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 18 jaar): niet geïndiceerd bij PCA.

Continue meting van het zuurstofgehalte in het bloed (pulse oximetrie) moet verricht worden bij patiënten met een vermoed risico op ventriculaire ritmestoornissen gedurende 30 minuten na het IV toedienen van een enkele dosis.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Zie ook rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1.

4.3 Contra-indicaties

Droperidol is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Overgevoeligheid voor butyrofenonen;
- bekend of vermoed verlengd QT-interval (QTc van > 450 msec bij vrouwen en > 440 msec bij mannen). Dit omvat patiënten met congenitaal lange QT-intervallen, patiënten met een familiegeschiedenis van congenitale QT-verlenging en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met medicinale producten met een bekend risico op *torsades de pointes* door QT-verlenging (zie rubriek 4.5);
- Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie:
- Bradycardie (< 55 slagen per minuut)
- Bestaande gelijktijdige behandeling die tot bradycardie kan leiden;
- Feochromocytoom;
- Comateuze toestand;
- Ziekte van Parkinson;
- Ernstige depressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Centraal zenuwstelsel

Droperidol kan CNS-depressie versterken die veroorzaakt wordt door andere geneesmiddelen die CNS-depressie veroorzaken. Elke patiënt die anesthesie ondergaat en geneesmiddelen ontvangt die een sterke CNS-depressie veroorzaken of symptomen van CNS depressie heeft, moet intensief geobserveerd worden.

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide en andere neuroleptica kan een toename van extrapiramidale symptomen veroorzaken en moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (of een historie van epilepsie) en omstandigheden die epilepsie en convulsies kunnen veroorzaken.

Cardiovasculair

Licht tot matige hypotensie en soms een (reflex) tachycardie zijn waargenomen na toediening van droperidol. Deze reactie verdwijnt meestal spontaan. In geval van aanhoudende hypotensie dient men echter rekening te houden met de mogelijkheid van hypovolemie en dient geforceerd het circulatievolume op peil gebracht te worden.

Patiënten met of die verdacht worden van de volgende risicofactoren op hartritmestoornissen moeten voordat zij droperidol toegediend krijgen, nauwkeurig geëvalueerd worden op:

- Een historie van significante hartziekte inclusief ernstige ventriculaire ritmestoornissen, tweede of derde graads AV-blok, disfunctie van de sinusknop, congestief hartfalen, ischemische hartziekten en linker ventrikelhypertrofie;
- Familie historie van plotselinge dood;
- Nierfalen (in het bijzonder bij chronische dialyse);
- Significante chronisch obstructieve longziekten en ademhalingsmoeilijkheden;
- Risicofactoren voor verstoringen in de elektrolytenhuishouding zoals gezien bij patiënten die laxeermiddelen, glucocorticoïden, niet-kaliumsparende diuretica gebruiken, in combinatie met gebruik van insuline in acute situaties, of bij patiënten met aanhoudend braken en/of diarree.

Patiënten met een risico op hartritmestoornissen moeten op serumelektrolyten en creatinine niveaus gecontroleerd worden, en aanwezigheid van QT-verlenging moet uitgesloten worden voordat droperidol toegediend wordt. Continue pulse oximetrie moet verricht worden bij patiënten met vastgesteld of vermoed risico op ventriculaire ritmestoornissen gedurende 30 minuten na het IV toedienen van een enkele dosis.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden als patiënten geneesmiddelen gebruiken die de elektrolytenbalans kunnen verstoren (zie rubriek 4.5).

Stoffen die de activiteit van cytochroom P450 iso-enzymen (CYP) CYP1A2, CYP3A4 (of beiden) remmen, kunnen de snelheid waarmee droperidol wordt gemetaboliseerd verminderen en de farmacologische werking verlengen. Daarom wordt geadviseerd voorzichtig te zijn met het gelijktijdig toedienen van droperidol met sterke CYP1A2 en CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van droperidol bij patiënten die (vermoedelijk) een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik hebben of recentelijk veel alcohol gebruikt hebben, aangezien dat tot een verhoogd risico op aritmie leidt.

In het geval van onverklaarbare hyperthermie, is het cruciaal de behandeling te staken, omdat dit een van de symptomen kan zijn van het maligne neuroleptica syndroom.

Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld na het gebruik van antipsychotica. Sinds patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden geïdentificeerd voor en tijdens de behandeling met Dehydrobenzperidol en preventieve maatregelen dienen te worden getroffen.

De dosis moet verminderd worden bij ouderen (ouder dan 65 jaar) en bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik

Medicinale producten waarvan bekend is dat ze torsades de pointes veroorzaken door QT-verlenging, mogen niet gelijktijdig met droperidol worden gegeven. Voorbeelden zijn onder andere:

- Klasse IA anti-aritmica
- Klasse III anti-aritmica
- macrolide antibiotica
- fluorochinolon antibiotica
- antihistaminica
- sommige antipsychotica
- antimalaria geneesmiddelen
- cisapride, domperidon, methadon, pentamidine.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die extrapiramidale symptomen veroorzaken, bijv.; metoclopramide en andere neuroleptica kan leiden tot een toename van deze symptomen en moet daarom vermeden worden.

Consumptie van alcoholische drank en alcoholhoudende geneesmiddelen moet vermeden worden.

Voorzichtigheid is aangeraden bij gelijktijdig gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van droperidol in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

Om het risico op QT-verlenging te verminderen is voorzichtigheid geboden als de patiënt geneesmiddelen gebruikt die de elektrolyten huishouding kunnen verstoren (hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie) bijv. niet-kaliumsparende diuretica, laxemiddelen en glucocorticoïden.

Droperidol kan de werking van kalmerende middelen (barbituraten, benzodiazepines, morfinederivaten) versterken. Hetzelfde geldt voor antihypertensiva waardoor een verhoogd risico op orthostatische hypotensie bestaat.

Zoals andere kalmerende middelen kan droperidol de ademhalingsdepressie versterken die veroorzaakt wordt door opioïden.

Doordat droperidol de dopamine receptoren blokkeert kan het de werking van dopamine antagonisten zoals bromocriptine, lisuride en L-dopa remmen.

Stoffen die de activiteit van cytochroom P450 iso-enzymen (CYP) CYP1A2, CYP3A4 (of beiden) remmen, kunnen de snelheid waarmee droperidol wordt gemetaboliseerd verminderen en de farmacologische werking verlengen. Daarom wordt geadviseerd voorzichtig te zijn met het gelijktijdig toedienen van droperidol met CYP1A2 remmers, CYP3A4 remmers of beiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een beperkte hoeveelheid klinische gegevens is geen verhoogde kans op misvormingen gebleken.

Teratogene effecten van droperidol bij ratten zijn niet waargenomen. Studies bij dieren zijn onvolledig wat betreft de effecten op zwangerschap en embryonale/foetale ontwikkeling, partus en postnatale ontwikkeling.

Tijdelijke neurologische extrapiramidale symptomen bij pasgeborenen van moeders die langdurig behandeld werden en hoge doses neuroleptica ontvingen, zijn waargenomen. In de praktijk, wordt aangeraden om droperidol gedurende de zwangerschap uit voorzorg niet toe te dienen.

Als droperidol tegen het einde van de zwangerschap noodzakelijk blijkt, wordt aangeraden om de neurologische functies van de pasgeborene te controleren.

Borstvoeding

Het is bekend dat butyrofenon neuroleptica overgaan in de moedermelk; behandeling met droperidol moet beperkt blijven tot een enkelvoudige dosering. Herhaaldelijke toediening wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn voor droperidol geen effecten op de vruchtbaarheid gevonden in onderzoeken met mannetjes- en vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3). De klinische effecten van droperidol op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Droperidol heeft een sterke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Binnen de periode van 24 uur volgend op de toediening van droperidol mogen geen voertuigen worden bestuurd of machines worden bediend.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen gedurende de klinische ervaring zijn incidenten van slaperigheid en sedatie. Daarnaast is minder vaak hypotensie, hartritme stoornissen, maligne neuroleptica syndroom (NMS) en mogelijke symptomen van NMS met bewegingsstoornissen zoals dyskinesie, met angst of agitatie geconstateerd.

Stelsel/orgaanklassen	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1000	Zeer zelden <1/10.000	Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Bloeddyscrasie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reacties; Angioneurotisch oedeem; Hypersensiviteit		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) Hallucinaties
Psychische stoornissen		Angst; Rusteloosheid / Akathisie;	Verwarring; Agitatie	Dysforie	
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid	Dystonie; Oculogyre crisis		Extrapiramidale stoornissen; Convulsies; Tremor	Epileptische aanvallen; Parkinson;

Hartaandoeningen	Tachycardie; Duizeligheid	Hartritme- stoornissen incl. ventriculaire aritmieën	Hartstilstand; Torsade de pointes; Verlengd QT interval	
Bloedvataandoeningen Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hypotensie			Syncope Bronchospasmen; Laryngospasmen
Huid- en onderhuidaandoeningen Algemene aandoeningen en toedieningplaats- stoornissen		Huiduitslag Maligne neuroleptica syndroom (NMS)	Plotselinge dood	

Mogelijke symptomen van NMS werden soms waargenomen d.w.z. veranderingen in lichaamstemperatuur, stijfheid en koorts. Ook zijn mentale veranderingen met verwardheid, agitatie en bewustzijnsveranderingen waargenomen. Autonome instabiliteit kan zich uiten als tachycardie, veranderingen in de bloeddruk, veelvuldig zweten/speekselafscheiding en tremor. In extreme gevallen kan NMS leiden tot coma of nier- en/of gal-leverproblemen.

Tijdens langdurige blootstelling bij een psychiatrische indicatie zijn geïsoleerde gevallen van amenorroe, gynaecomastie, galactorroe, hyperprolactinemie, oligomenorroe en neonatale geneesmiddelontwenningverschijnselen waargenomen.

Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder ook gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose, werden gemeld na het gebruik van antipsychotica – Frequentie onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Droperidol overdosering uit zich als een uitbreiding van de farmacologische werking. Symptomen van een toevallige overdosis zijn psychische onverschilligheid met een overgang naar slaap, soms samengaan met verlaagde bloeddruk. Bij hogere dosering of bij gevoelige patiënten, kunnen extrapiramidale stoornissen voorkomen (speekselvloed, abnormale bewegingen, soms spierstarheid). Bij toxische dosering kunnen convulsies voorkomen. Zelden zijn gevallen gemeld van QT-interval verlenging, ventriculaire aritmieën en plotselinge dood.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. Echter, wanneer extrapiramidale stoornissen optreden dient een anticholinergicum te worden toegediend.

Patiënten met een droperidol overdosis moeten nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen van QT-interval verlenging. Factoren die torsades de pointes, bijv. verstoring van de elektrolyten huishouding

(voornamelijk hypokaliëmie of hypomagnesiëmie) en bradycardie kunnen predisponeren, moeten in overweging genomen worden.

Bij ernstige hypotensie dient men geforceerd het circulatievolume op peil te brengen en andere noodzakelijke maatregelen te treffen. Vrije luchtwegen en adequate zuurstoftoediening moeten gehandhaafd worden; een oropharyngale of endotracheale intubatie kan nodig zijn.

Indien nodig dient de patiënt 24 uur of langer geobserveerd te worden; lichaamstemperatuur en de noodzakelijke vloeistofopname moeten onderhouden worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Butyrofenon derivaten ATC code: N05AD08.

Droperidol is een neurolepticum uit de groep van de butyrofenonen. Het farmacologisch profiel wordt voornamelijk gekarakteriseerd door dopamine blokkerende en zwakke α_1 -adrenolytische effecten. Droperidol heeft geen anticholinerge en antihistaminerge werking.

De remmende werking van droperidol op dopamine receptoren in de chemotrigger zone in de area postrema geeft het een potent anti-emetisch effect wat vooral nuttig is bij de preventie en de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken en/of veroorzaakt door opioïde pijnstillers.

Bij een dosis van 0,15 mg/kg veroorzaakt droperidol een daling van de gemiddelde bloeddruk door een daling in de cardiac output in de eerste fase, en daarna door een vermindering van de pre-load. Deze veranderingen treden onafhankelijk op van enige wijziging in de myocardiale contractiliteit of de vasculaire weerstand. Droperidol beïnvloedt de myocardiale contractiliteit of de hartslag niet en heeft daarom geen negatief inotrop effect. Het zwakke α_1 -adrenerge blokkerende effect kan een milde hypotensie en verminderde perifere vasculaire weerstand veroorzaken en kan de pulmonale arteriële druk verlagen (met name als deze abnormaal hoog is). Het kan ook het optreden van aritmieën die veroorzaakt worden door epinefrine ook verminderen, maar het voorkomt andere vormen van cardiale aritmieën niet.

POMB

In een systematisch onderzoek van 222 studies naar POMB-preventie, is gebleken dat het risico op POMB verminderde in vergelijking met placebo met RR (95% betrouwbaarheidsinterval) 0,65 (0,60-0,71) voor misselijkheid, 0,65 (0,61-0,70) voor braken en met 0,62 (0,58-0,67) voor de combinatie van misselijkheid en braken.

In een gecombineerde analyse van 2061 hoog risico op POMB patiënten, was 1,25 mg droperidol effectiever dan 4 mg ondansetron of 0,625 mg droperidol bij het voorkomen van misselijkheid ($p < 0,05$; misselijkheid afwezig in respectievelijk 43%, 29% en 29% van de gevallen), bij het voorkomen van braken (complete respons 0-24 uur 56%, 53% en 48%) en bij het verminderen van de noodzaak voor reddingsmedicatie (26%, 34% en 32%).

Monotherapie

In een meta-analyse zijn gegevens onderzocht van 74 klinische trials met daarin 5351 patiënten, die 24 verschillende behandelingen kregen met droperidol, en 3372 patiënten die placebo of geen behandeling kregen. De incidentie van vroege (0-6 uur) en late POMB (0-24 uur) is geanalyseerd voor volwassenen en kinderen (zie tabel).

Vroege en late uitkomsten na droperidol, vergeleken met placebo of geen
Behandeling. De getoonde percentages verwijzen naar de incidentie van misselijkheid of braken.

Parameter		Droperidol Gemiddelde (bereik) in %	Placebo/geen behandeling Gemiddelde (bereik) in %
Vroege uitkomst (0-6 uur)	Misselijkheid	16 (3-41)	33 (15-80)
	Braken	14 (0-56)	29 (6-86)
Late uitkomst (0-24 uur)	Misselijkheid	45 (1-86)	58 (11-96)
	Braken	28 (4-83)	46 (12-97)

Droperidol was effectiever dan placebo of geen behandeling bij de preventie van POMB onder volwassenen en kinderen.

Combinatietherapie

Een gerandomiseerde studie in 4123 patiënten heeft de effectiviteit van enkelvoudige en gecombineerde antiëmetische interventies beoordeeld onder patiënten met hoog risico op POMB.

De behandelingen waren 1,25 mg droperidol of geen droperidol, 4 mg ondansetron of geen ondansetron en 4 mg dexametason of geen dexametason.

Na toevoeging van andere antiëmetica werd POMB gereduceerd, overeenkomend met ongeveer 26% reductie van het relatieve risico op misselijkheid en braken voor ieder aanvullend antiëmeticum. Alle geteste antiëmetica hadden gelijke effectiviteit.

PCA

Een systematisch onderzoek van 14 studies met daarin 1117 patiënten die PCA kregen werd uitgevoerd.

Droperidol werd gebruikt bij 6 studies met een dosisbereik van 0,017-0,17 mg/mg morfine; 0,017-0,33 mg/bolus. De incidentie van een emetische gebeurtenis onder patiënten die placebo kregen was 66%, in vergelijking met 30% onder patiënten die droperidol kregen.

QTc

In één placebogecontroleerde studie met behandeling met droperidol, werd een verlenging van het QT-interval na 3-6 min na toediening van 0,625 en 1,25 mg droperidol (respectievelijk 15 ± 40 en 22 ± 41 ms) geïdentificeerd, maar deze veranderingen verschilden niet significant van die met placebo (12 ± 35 ms). In het aantal patiënten met een QTc verlenging van meer 10% waren statistisch geen significante verschillen in vergelijking met placebo. Een tweede studie met 0,75 mg droperidol intraveneus en 4 mg ondansetron liet significante verlenging van het QTc-interval zien (17 ± 9 ms droperidol, 20 ± 13 ms ondansetron), waarbij het QTc-interval significant lager was na 90 minuten.

Een studie naar de combinatie van ondansetron (4 mg) en droperidol (1 mg) liet zien dat beide middelen het QTc-interval onafhankelijk doen toenemen (17 ± 10 ms ondansetron, 25 ± 8 ms droperidol), maar dat er geen aanvullend effect was als ze samen gegeven werden (28 ± 10 ms).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De werking van een enkelvoudige intraveneuze dosis start 2-3 minuten na toediening. De kalmerende en sedatieve werking hebben de neiging om 2 tot 4 uur aan te houden, maar de alertheid kan tot 12 uur na toediening beïnvloed zijn.

Distributie

Na IV toediening treedt gedurende de eerste 15 minuten een snelle afname van de plasmaconcentratie op; dit is onafhankelijk van het metabolisme, herdistributie van het geneesmiddel. Plasma eiwitbinding bedraagt 85-90 %. Het distributievolume bedraagt ongeveer 1,5 l/kg.

Metabolisme

Droperidol wordt uitgebreid door de lever gemetaboliseerd en ondergaat oxydatie, dealkylatie, demethylatie en hydroxylatie door cytochroom P450 iso-enzymen 1A2 en 3A4, en in mindere mate door 2C19. De metabolieten hebben geen neuroleptische werking.

Eliminatie

Eliminatie geschiedt hoofdzakelijk door metabolisme; 75% wordt uitgescheiden via de nieren. Slechts 1% van het werkzaam bestanddeel wordt onveranderd in de urine uitgescheiden en 11% in de feces. De plasmaklaring is 0,8 (0,4-1,8) l/min. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) is 134 ± 13 min.

Interactie met andere geneesmiddelen

Een studie naar de combinatie van ondansetron (4 mg) en droperidol (1 mg) liet zien dat er geen farmacokinetische interactie was tussen de twee geneesmiddelen bij gezamenlijk toedienen.

Pediatrische patiënten

In een onderzoek met 12 kinderen (in de leeftijd van 3,5 tot 12 jaar) waren de gerapporteerde waarden voor het distributievolume en de klaring lager dan de bij de populatie volwassenen gevonden waarden (respectievelijk $0,58 \pm 0,29$ l/kg en $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min), en de afnames verliepen parallel. De eliminatiehalfwaardetijd ($101,5 \pm 26,4$ min) was ongeveer gelijk aan de waarde die bij volwassenen werd gevonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens laten geen speciaal gevaar zien voor mensen gebaseerd op conventionele studies met herhaalde dosering, genotoxiciteits- of carcinogeniciteitsstudies en reproductietoxiciteitsstudies. Uit een onderzoek met oraal toegediende droperidol bij ratten is geen aantasting van de vruchtbaarheid gebleken bij mannetjes of vrouwtjes die tot maximaal 20 maal de maximale humane dosis kregen toegediend.

Elektrofysiologische studies *in vitro* en *in vivo* wijzen op een algemeen risico dat droperidol het QT-interval bij mensen verlengt.

Bij mensen is de vrije piekplasmaconcentratie ongeveer 4 keer hoger tot 25 keer lager dan de droperidol concentraties die de eindpunten beïnvloeden die werden onderzocht in *in vitro* en *in vivo* testsystemen die gebruikt werden om de impact van dit geneesmiddel op de repolarisatie van het hart te bepalen. In de eerste twintig minuten na toediening dalen plasma niveaus ongeveer één grootteorde.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Van dit product is het onwaarschijnlijk dat het een risico vormt voor het milieu na het voorgeschreven gebruik bij patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet verenigbaar met barbituraten. Dit geneesmiddel kan niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die beschreven in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 4 jaar.

Na openen: voor onmiddellijk gebruik.

Na verdunning: verenigbaarheid van 5 mg droperidol met 100 mg morfinesulfaat in 50 ml 0,9 % natriumchloride is aangetoond in plastic spuit (14 dagen bij kamertemperatuur). Vanuit microbiologisch oogpunt, zou het verdunde product onmiddellijk moeten worden gebruikt. Als het niet meteen wordt gebruikt, zijn de houdbaarheid en bewaarcondities alvorens toediening voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal zou de verdunning niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C. moeten worden bewaard tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening/verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I amber glazen ampullen met 2,5 ml oplossing voor injectie in verpakkingen van 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alleen voor eenmalig gebruik. Elke ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

De oplossing moet visueel gecontroleerd worden voor gebruik. Alleen heldere, kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden.

Voor gebruik bij PCA: Trek Dehydrobenzperidol en morfine op in een spuit en vul het volume aan met 0,9% natriumchloride voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 107396

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2011

Datum van laatste verlenging: 3 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 17 oktober 2022.