Dehydrobenzperidol

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 (PONB) bij volwassenen, en als tweede lijn (2 tot 11 jaar), bij kinderen en adolescenten (12 tot 18 jaar).
• Preventie van misselijkheid en braken veroorzaakt door morfine en derivaten gedurende postoperatieve autogecontroleerde pijnstilling 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 (PONV)
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 (PONV) 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 Dehydrobenzperidol 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 tussen de 0,75 mg en maximaal 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 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

Dehydrobenzperidol is gecontra-indiceerd bij patiënten met:
• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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, een familiegeschiedenis van congenitale QT-prolongatie en patiënten die concomitent behandeld zijn met medicinale producten met een bekend risico op torsades de pointes door QT-prolongatie (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 moeten 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 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 hartfalen inclusief ventriculaire ritmestoornissen, tweede of derde graads AV-blok, disfunctie van de sinusknoop, 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 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 geboden als patiënten geneesmiddelen gebruiken die de elektrolytenbalans kunnen verstoren (zie rubriek 4.5).

Middelen die de 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. Vermits 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 {Fantasienaam} en preventieve maatregelen te worden getroffen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerd bij gebruik met andere geneesmiddelen
Medicinale producten waarvan bekend is dat ze torsades de pointes veroorzaken door QT-prolongatie, mogen niet concomitant 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, bv.; 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 geboden bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen.
Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van droperidol in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

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

Middelen die de 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 (bv. ciprofloxacin, ticlopidine), 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.

Aangeraden wordt droperidol gedurende de zwangerschap uit voorzorg niet toe te dienen.
Als droperidol tegen het einde van de zwangerschap noodzakelijk blijkt, is 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 grote 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 slaperigheid en sedatie. Minder vaak zijn hypotensie, hartritmestoornissen, maligne neuroleptica syndroom (NMS) en mogelijke symptomen van NMS met bewegingsstoornissen zoals dyskinesie, met angst of agitatie geconstateerd.

Systeem/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	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reacties; Angioneurotisch oedeem; Hypersensiviteit		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Psychische stoornissen		Angst; Rusteloosheid/ Akathisie;	Verwarring; Agitatie	Dysforie	Hallucinaties
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	Hypotensie				Syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					Bronchospasmen; Laryngospasmen
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag		
Algemene aandoeningen en toedieningplaats stoornissen			Maligne neuroleptica syndroom (NMS)	Plotselinge dood	

Mogelijke symptomen van NMS werden soms waargenomen d.w.z. temperatuursveranderingen, stijfheid en koorts. Ook zijn mentale veranderingen met verwardheid, agitatie en bewustzijnsveranderingen waargenomen. Autonome instabiliteit kan zich uiten als tachycardie, veranderingen in de bloeddruk, profuus zweten/speekselafscheiding en tremoren. 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 waargenomen en neonatale drug ontwenningsverschijnselen.

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigiliantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

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 samengaand 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, bv. verstoring van de elektrolyten huishouding (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 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 en de vasculaire weerstand. Droperidol beïnvloedt de myocardiale contractiliteit en de hartslag niet en heeft daarom geen negatief inotroop 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 het optreden van aritmieën die veroorzaakt worden door epinefrine ook verminderen, maar het voorkomt andere vormen van cardiale aritmieën niet.

PONV
In een systematisch onderzoek naar PONV-preventie zijn 737 studies onder 103.237 patiënten geanalyseerd. In 222 studies werd droperidol gebruikt. Het is gebleken dat droperidol superieur is aan placebo bij de preventie van PONV. Het risico op PONV 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 PONV patiënten, 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 onder 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 PONV (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 PONV 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 PONV.
Behandeling in 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 PONV gereduceerd van van ongeveer 26% 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 1117 patiënten die PCA kregen werd uitgevoerd.
Droperidol werd gebruikt bij 6 met een dosisbereik van 0,017-0,17 mg/mg morfine; 0,017-0,33 mg/bolus. De incidentie van emetische gebeurtenissen onder patiënten die placebo kregen 66%, tegenmet 30% onder patiënten die droperidol kregen. Het benodigde te behandelen aantal (number needed to treat, NNT) voor het onderdrukken van misselijkheid was 2,7 en voor het onderdrukken van braken 3,1 (samen 2,8).

QTc
Eén placebogecontroleerde studie 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 fysiologisch placebo (12 ± 35ms). In het aantal patiënten met een QTc verlenging van meer 10% vs. baseline waren statistisch geen significante in vergelijking met placebo. Er was geen bewijs dat droperidol na chirurgie de QTc verlengde. Een tweede studie met 0,75 mg droperidol intraveneus en 4 mg ondansetron liet significante prolongatie 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 bij combinatie van de twee (28 ± 10 ms).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De werking start 2-3 minuten na een enkele IV toediening. De kalmerende en sedatieve werking houden 2 tot 4 uur aan 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 grotendeels door de lever afgebroken 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 via de stofwisseling; 75% wordt uitgescheiden via de nieren. Slechts 1% van het werkzaam bestanddeel wordt onveranderd in de urine uitgescheiden en 11% in de faeces. De plasmaklaring is 0,8 (0,4-1,8) l/min. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}\beta$) 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 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 ± 0.29 l/kg en 4,66 ± 2,28 ml/kg*min), en de afnames verliepen parallel. De eliminatiehalfwaardetijd (101,5 ± 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 en 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 vrije piekplasmaconcentratie ongeveer 4 keer hoger tot 25 keer lager dan de droperidol concentraties die de eindpunten beïnvloeden die werden onderzocht *in vitro* en *in vivo* onderzoeken 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)
Dit product is onwaarschijnlijk dat een risico vormen voor het milieu na de 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 onmiddellijk gebruiken.
Na verdunning: verenigbaarheid van 5 mg droperidol met 100 mg morfinesulfaat in 50 ml 0,9 % natriumchloride is aangetoond in plastic spuiten (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 verdunning/opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing wegwerpen.

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

Voor gebruik bij PCA: Trek droperidol 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

Kyowa Kirin Ltd.
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Verenigd Koninkrijk

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

BE401624

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

18/10/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 05/2016