**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xomolix, 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2,5 mg δροπεριδόλης.

Έκδοχο: νάτριο < 23 mg ανά ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Το ενέσιμο διάλυμα δροπεριδόλης έχει pH 3,0-3,8 και ωσμωτικότητα περίπου 300 mosm/kg νερού.

**4. Κλινικεσ πληροφοριεσ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

* Πρόληψη και θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου σε ενήλικες και, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, σε παιδιά (2 έως 11 ετών) και εφήβους (12 έως 18 ετών).
* Πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από μορφίνη και παράγωγα κατά τη διάρκεια μετεγχειρητικής αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (PCA) σε ενήλικες.

Απαιτούνται ορισμένες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση δροπεριδόλης: βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4..

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Για ενδοφλέβια χρήση.

Πρόληψη και θεραπεία μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου (PONV).

*Ενήλικες*: 0,625 mg έως 1,25 mg (0,25 έως 0,5 ml).

*Ηλικιωμένοι (μεγαλύτεροι από 65 ετών):* 0,625 mg (0,25 ml)

*Με νεφρική/ηπατική ανεπάρκεια:* 0,625 mg (0,25 ml)

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

*Παιδιά (2έως 11 ετών) και έφηβοι (12 έως 18 ετών):* 10 έως 50 μικρογραμμάρια/kg (έως μια μέγιστη δόση 1,25 mg).

*Παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών):* δεν συνιστάται.

Η χορήγηση δροπεριδόλης συνιστάται 30 λεπτά πριν από το αναμενόμενο τέλος της χειρουργικής επέμβασης. Επαναληπτικές δόσεις μπορεί να χορηγηθούν κάθε 6 ώρες ανάλογα με τις ανάγκες.

Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμοσθεί σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση. Στους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη εδώ περιλαμβάνονται η ηλικία, το σωματικό βάρος, η χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, ο τύπος της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης.

Πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από μορφίνη και παράγωγα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής αναλγησίας που ελέγχεται από τον ασθενή (PCA).

*Ενήλικες:* 15 έως 50 μικρογραμμάρια δροπεριδόλης ανά mg μορφίνης, έως μια μέγιστη ημερήσια δόση 5 mg δροπεριδόλης.

*Ηλικιωμένοι, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:* δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για PCA.

*Παιδιά (ηλικίας άνω των 2 ετών) και έφηβοι:* δεν ενδείκνυται για PCA.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται συνεχής παλμική οξυμετρία σε ασθενείς με αναγνωρισμένο κίνδυνο ή υποψία κινδύνου κοιλιακής αρρυθμίας, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται για 30 λεπτά μετά από μεμονωμένη ενδοφλέβια χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Βλ. επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1.

**4.3 Αντενδείξεις**

Η δροπεριδόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

* Υπερευαισθησία στη δροπεριδόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
* Υπερευαισθησία στις βουτυροφαινόνες.
* Γνωστή ή αν υπάρχει υποψία παράτασης διαστήματος QT (QTc > 450 msec σε γυναίκες και >440 msec σε άνδρες). Εδώ συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με συγγενή παράταση του διαστήματος QT, με οικογενειακό ιστορικό συγγενούς παράτασης QT και ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5).
* Υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.
* Βραδυκαρδία (< 55 καρδιακοί παλμοί το λεπτό).
* Γνωστή ταυτόχρονη θεραπεία που προκαλεί βραδυκαρδία.
* Φαιοχρωμοκύτωμα.
* Κωματώδεις καταστάσεις.
* Νόσος του Parkinson.
* Σοβαρή κατάθλιψη.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Η δροπεριδόλη μπορεί να ενισχύσει την καταστολή του ΚΝΣ που προκαλείται από άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, φάρμακα. Οποιοσδήποτε ασθενής που υποβάλλεται σε αναισθησία και λαμβάνει ισχυρά κατασταλτικά του ΚΝΣ ή εμφανίζει συμπτώματα καταστολής του ΚΝΣ θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Η ταυτόχρονη χρήση μετοκλοπραμίδης και άλλων νευροληπτικών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρησιμοποιήστε το προϊόν με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία (ή ιστορικό επιληψίας) και καταστάσεις που προδιαθέτουν σε επιληψία ή σπασμούς.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Έχει παρατηρηθεί ήπια έως μέτρια υπόταση και περιστασιακή (αντανακλαστική) ταχυκαρδία μετά από τη χορήγηση δροπεριδόλης. Η αντίδραση αυτή συνήθως υποχωρεί αυτόματα. Ωστόσο, εάν επιμείνει η υπόταση, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο υποογκαιμίας και να χορηγηθεί η κατάλληλη αναπλήρωση υγρών.

Οι ασθενείς με τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου για καρδιακή αρρυθμία ή για τους οποίους υπάρχει η υποψία αυτών των κινδύνων, θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από τη χορήγηση της δροπεριδόλης:

- ιστορικό σημαντικής καρδιακής νόσου συμπεριλαμβανόμενης σοβαρής κοιλιακής αρρυθμίας, δεύτερου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, δυσλειτουργίας του φλεβόκομβου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμικής καρδιακής νόσου και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας,

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου,

- νεφρική ανεπάρκεια (ιδιαίτερα όταν ο ασθενής βρίσκεται σε χρόνια αιμοδιύλιση),

- σημαντική χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και αναπνευστική ανεπάρκεια,

- παράγοντες κινδύνου για ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως αυτοί που παρατηρούνται σε ασθενείς που παίρνουν καθαρτικά, γλυκοκορτικοειδή, καλιουρητικά διουρητικά, σε συνδυασμό με τη χορήγηση ινσουλίνης στα πλαίσια οξέος περιστατικού ή σε ασθενείς με παρατεταμένους εμέτους και/ή διάρροια.

Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα ηλεκτρολυτών και κρεατινίνης ορού και να αποκλείεται η παρουσία παράτασης QT πριν από τη χορήγηση δροπεριδόλης.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται συνεχής παλμική οξυμετρία σε ασθενείς με αναγνωρισμένο κίνδυνο ή υποψία κινδύνου κοιλιακής αρρυθμίας, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται για 30 λεπτά μετά από μεμονωμένη ενδοφλέβια χορήγηση.

Γενικά

Για να αποτραπεί η παράταση QT, απαιτείται προσοχή όταν οι ασθενείς παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι πιθανόν να προκαλέσουν διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησιαιμία) π.χ. καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά και γλυκοκορτικοειδή.

Οι ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα των ισοενζύμων (CYP) CYP1A2 ή CYP3A4 (ή και των δυο) του κυτοχρώματος P450 μπορούν να μειώσουν το ρυθμό μεταβολισμού της δροπεριδόλης και να παρατείνουν τη φαρμακολογική της δράση. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης δροπεριδόλης με ισχυρούς αναστολείς των ισοενζύμων CYP1A2 και CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με ιστορικό ή με υποψία ιστορικού κατάχρησης αλκοόλ ή πρόσφατης μεγάλης κατανάλωσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή αξιολόγηση πριν από τη χορήγηση δροπεριδόλης.

Σε περίπτωση ανεξήγητης υπερθερμίας, είναι βασικό να διακοπεί η θεραπεία, εφόσον το σημείο αυτό μπορεί να είναι ένα από τα στοιχεία του κακοήθους συνδρόμου που αναφέρεται με τη χρήση νευροληπτικών.

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για VTE, πρέπει να προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πρέπει να ταυτοποιούνται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xomolix και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με νεφρική και ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.2).

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά 1ml, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου»

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

# Αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν *torsades de pointes* μέσω της παράτασης του QT δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με την δροπεριδόλη. Στα παραδείγματα αυτών περιλαμβάνονται:

* Τάξης ΙΑ αντιαρρυθμικά π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη
* Τάξης ΙΙΙ αντιαρρυθμικά π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη,
* αντιβιοτικά της κατηγορίας των μακρολιδών π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη
* αντιβιοτικά του τύπου της φλουοροκινολόνης π.χ. σπαρφλοξασίνη
* αντιισταμινικά π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
* ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα π.χ. χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, πιμοζίδη, θειοριζαδίνη
* ανθελονοσιακά φάρμακα π.χ. χλωροκίνη, αλοφαντρίνη
* σισαπρίδη, δομπεριδόνη, μεθαδόνη, πενταμιδίνη

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα, π.χ. μετοκλοπραμίδη και άλλα νευροληπτικά, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επίπτωση αυτών των συμπτωμάτων και επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και φαρμάκων θα πρέπει να αποφεύγεται.

# Συνιστάται προσοχή για την ταυτόχρονη χρήση

Για να μειωθεί ο κίνδυνος παράτασης QT, απαιτείται προσοχή όταν οι ασθενείς παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι πιθανόν να προκαλέσουν διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησιαιμία) π.χ. καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά και γλυκοκορτικοειδή.

Η δροπεριδόλη μπορεί να ενισχύσει τη δράση των κατασταλτικών φαρμάκων (βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες, παράγωγα μορφίνης). Το ίδιο ισχύει για τους αντιυπερτασικούς παράγοντες, επομένως μπορεί να εμφανισθεί ορθοστατική υπόταση.

Όπως και όλα τα άλλα κατασταλτικά, η δροπεριδόλη μπορεί να ενισχύσει την αναπνευστική καταστολή που προκαλείται από τα οπιοειδή.

Εφόσον η δροπεριδόλη αποκλείει τους υποδοχείς δοπαμίνης, μπορεί να αναστείλει τη δράση των αγωνιστών δοπαμίνης, όπως η βρωμοκρυπτίνη, η λισουρίδη και η L-dopa.

Οι ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα των ισοενζύμων (CYP) CYP1A2 ή CYP3A4 (ή και των δυο) του κυτοχρώματος P450 μπορούν να μειώσουν το ρυθμό μεταβολισμού της δροπεριδόλης και να παρατείνουν τη φαρμακολογική της δράση. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε ταυτόχρονη χορήγηση δροπεριδόλης με αναστολείς του ισοενζύμου CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, τικλοπιδίνη), αναστολείς του ισοενζύμου CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, βεραπαμίλη) ή με αναστολείς και των δυο ισοενζύμων (π.χ. σιμετιδίνη, μιβεφραδίλη).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ παράγραφο 5.3). Οι κλινικές επιπτώσεις της δροπεριδόλης στη γονιμότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κύηση

Περιορισμένος αριθμός κλινικών δεδομένων δεν έχουν δείξει αύξηση του κινδύνου δυσμορφίας.

Η δροπεριδόλη δεν έχει αποδειχθεί τερατογόνος σε επίμυες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση και την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, την εξέλιξη του τοκετού και την μεταγεννητική ανάπτυξη.

Στα νεογνά μητέρων υπό μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις νευροληπτικών, έχουν περιγραφεί προσωρινές νευρολογικές διαταραχές εξωπυραμιδικής φύσης.. Πρακτικά, ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να μην χορηγείται δροπεριδόλη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στα τελευταία στάδια της κύησης, εάν κρίνεται απαραίτητη η χορήγησή της, συνιστάται η παρακολούθηση των νευρολογικών λειτουργιών του νεογνού.

Γαλουχία

Τα νευροληπτικά τύπου βουτυροφαινόνης είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η θεραπεία με δροπεριδόλη θα πρέπει να περιορίζεται σε μια μόνο δόση. Δεν συνιστώνται επαναληπτικές δόσεις.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η δροπεριδόλη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγήσουν ή να χειριστούν μηχανές επί 24 ώρες μετά τη χορήγηση δροπεριδόλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνηθέστερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με την κλινική εμπειρία είναι περιπτώσεις υπνηλίας και καταστολής. Επιπλέον, έχουν εμφανιστεί λιγότερο συχνές αναφορές υπότασης, καρδιακών αρρυθμιών, κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (NMS) και συμπτωμάτων που σχετίζονται με το NMS, μαζί με κινητικές διαταραχές, όπως δυσκινησίες σε συνδυασμό με περιπτώσεις άγχους ή διέγερσης.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργάνου συστήματος** | **Συχνές**  ≥1/100 έως < 1/10 | **Ασυνήθεις**  ≥1/1000 έως < 1/100 | **Σπάνιες**  ≥1/10.000 έως < 1/1000 | **Πολύ σπάνιες:**  < 1/10.000 | **Άγνωστη συχνότητα**  (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  |  | Δυσκρασίες αίματος |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  | Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειονευρωτικό οίδημα, υπερευαισθησία |  |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  |  |  |  | Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής  ορμόνης |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Άγχος, ανησυχία/ ακαθησία | Συχγυτικές καταστάσεις, διέγερση | Δυσφορία | Ψευδαισθήσεις |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Υπνηλία | Δυστονία, οφθαλμικές κινήσεις |  | Εξωπυραμιδική διαταραχή, σπασμοί, τρόμος | Επιληπτικές κρίσεις, νόσος Parkinson, ψυχοκινητική υπερδιέγερση, κώμα |
| Καρδιακές διαταραχές |  | Ταχυκαρδία, ζάλη | Καρδιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανό-μενων και των κοιλιακών αρρυθμιών | Καρδιακή ανακοπή *Torsade de pointes*, παράταση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα |  |
| Αγγειακές διαταραχές | Υπόταση |  |  |  | Συγκοπή |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου |  |  |  |  | Βρογχόσπασμος, λαρυγγόσπασμος |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  |  | Εξάνθημα |  |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης |  |  | Κακόηθες νευροληπικό σύνδρομο (NMS) | Αιφνίδιος θάνατος |  |

Περιστασιακά έχουν αναφερθεί συμπτώματα που πιθανόν να σχετίζονται με την εμφάνιση NMS, δηλαδή, αλλαγές στη θερμοκρασία σώματος, δυσκαμψία και πυρετός. Έχει παρατηρηθεί μεταβολή της διανοητικής κατάστασης με σύγχυση ή διέγερση και μεταβολή του επιπέδου συνείδησης. Η αστάθεια του αυτόνομου συστήματος μπορεί να εκδηλωθεί ως ταχυκαρδία, διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, υπεριδρωσία/ σιελόρροια και τρόμο. Σε ακραίες περιπτώσεις το NMS μπορεί να οδηγήσει σε κώμα ή σε προβλήματα στους νεφρούς ή/και στο ήπαρ και τα χοληφόρα.

Μεμονωμένες περιπτώσεις αμηνόρροιας, γαλακτόρροιας, γυναικομαστίας, υπερπρολακτιναιμίας και ολιγομηνόρροιας έχουν συσχετισθεί με παρατεταμένη έκθεση, για ψυχιατρικές ενδείξεις.

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα – άγνωστη συχνότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

**Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων**

Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ.: +302132040380/337

Φαξ: +302106549585

Ιστότοπος: http:/www.eof.gr

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Οι εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας δροπεριδόλης αποτελούν προέκταση των φαρμακολογικών της δράσεων.

Στα συμπτώματα της τυχαίας υπερδοσολογίας συγκαταλέγεται η ψυχική αδιαφορία με μετάβαση σε κατάσταση ύπνου, που μερικές φορές συνδυάζεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Σε υψηλότερες δόσεις ή σε ευαίσθητους ασθενείς, μπορεί να εμφανιστούν εξωπυραμιδικές διαταραχές (σιελόρροια, παθολογικές κινήσεις, μερικές φορές και μυϊκή ακαμψία). Σε τοξικές δόσεις μπορεί να εμφανιστούν σπασμοί.

Σπάνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT, κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Ωστόσο, όταν εμφανίζονται εξωπυραμιδικές αντιδράσεις, θα πρέπει να χορηγείται ένα αντιχολινεργικό φάρμακο.

Οι ασθενείς με υπερδοσολογία δροπεριδόλης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία παράτασης του διαστήματος QT.

Θα πρέπει να εξετάζονται οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε αρρυθμία τύπου πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsades de pointes), π.χ. ηλεκτρολυτικές διαταραχές (ειδικά υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία), και βραδυκαρδία

Η εκσεσημασμένη υπόταση θα πρέπει να θεραπεύεται με αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου και με λήψη άλλων κατάλληλων μέτρων. Οι αεραγωγοί θα πρέπει να διατηρούνται ανοικτοί και η οξυγόνωση να είναι επαρκής. Ενδεχομένως να ενδείκνυται τοποθέτηση στοματοφαρυγγικού αεραγωγού ή ενδοτραχειακού σωλήνα.

Αν είναι απαραίτητο, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά επί 24 ώρες ή περισσότερο. Θα πρέπει να διατηρείται η θερμότητα του σώματος και η επαρκής πρόσληψη υγρών.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εκκρεμεί η αίτηση. Κωδικός ATC: N05AD08.

Η δροπεριδόλη είναι νευροληπτικό τύπου βουτυροφαινόνης. Το φαρμακολογικό της προφίλ χαρακτηρίζεται κυρίως από επιδράσεις αναστολής των υποδοχέων της δοπαμίνης και ήπιες ανασταλτικές επιδράσεις στους α1 υποδοχείς της αδρεναλίνης. Η δροπεριδόλη στερείται αντιχολινεργικής και αντιϊσταμινικής δραστηριότητας.

Η ανασταλτική δράση της δροπεριδόλης στους δοπαμινεργικούς υποδοχείς της ζώνης χημικού ερεθισμού στην περιοχή postrema, της προσδίδει την ισχυρή αντιεμετική της δράση η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου ή/και της ναυτίας και εμέτου που προκαλούνται από τα οπιοειδή αναλγητικά.

Σε δόση 0,15 mg/kg, η δροπεριδόλη προκαλεί πτώση στη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής σε πρώτη φάση και στη συνέχεια λόγω επακόλουθης μείωσης του προφορτίου. Οι αλλαγές αυτές εμφανίζονται ανεξάρτητα από οποιαδήποτε μεταβολή στην συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή τις αγγειακές αντιστάσεις. Η δροπεριδόλη δεν επηρεάζει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή την καρδιακή συχνότητα, επομένως δεν έχει αρνητική ινότροπο δράση. Ο ήπιος α1-αδρενεργικός αποκλεισμός μπορεί να προκαλέσει υπόταση μετρίου βαθμού και μειωμένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και μπορεί να μειώσει την πνευμονική αρτηριακή πίεση (ιδιαίτερα αν είναι παθολογικά υψηλή). Μπορεί επίσης να μειώσει την επίπτωση αρρυθμιών που επάγονται από την επινεφρίνη αλλά δεν προλαμβάνει άλλες μορφές καρδιακής αρρυθμίας.

Η δροπεριδόλη έχει συγκεκριμένη αντιαρρυθμική δράση σε δόση 0,2 mg/kg μέσω επίδρασης στην συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (παράταση της ανερέθιστης περιόδου) και μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Σε δυο μελέτες (μια με έλεγχο με εικονικό φάρμακο και μια με έλεγχο σύγκρισης με δραστική θεραπεία) που διεξήχθησαν στα πλαίσια γενικής αναισθησίας και σχεδιάστηκαν για την καλύτερη αναγνώριση των αλλαγών στο διάστημα QTc, που σχετίζονται με τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου με μικρή δόση δροπεριδόλης (0,625 και 1,25 mg ενδοφλέβια και 0,75 mg ενδοφλέβια, αντίστοιχα), αναγνωρίστηκε παράταση του διαστήματος QT, 3-6 λεπτά μετά τη χορήγηση δροπεριδόλης σε δόσεις 0,625 και 1,25 mg, (15 ± 40 και 22 ± 41 ms αντίστοιχα ) αλλά οι αλλαγές αυτές δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνες που παρατηρήθηκαν με φυσιολογικό ορό (12 ± 35 ms). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων δροπεριδόλης και των ομάδων φυσιολογικού ορού, στον αριθμό των ασθενών με παράταση του διαστήματος QTc μεγαλύτερη από 10% έναντι της αρχικής τιμής. Δεν προέκυψαν στοιχεία, επαγόμενης από δροπεριδόλη, παράτασης του διαστήματος QT μετά από χειρουργική επέμβαση.

Δεν αναφέρθηκαν έκτοποι καρδιακοί παλμοί στις ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές ή στις καταγραφές με 12 απαγωγές κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου. Η μελέτη σύγκρισης με δραστική θεραπεία με ενδοφλέβια δόση δροπεριδόλης 0,75 mg αναγνώρισε μια σημαντική παράταση του διαστήματος QTc (μέγιστος χρόνος παράτασης 17 ± 9 ms κατά το δεύτερο λεπτό, μετά την ένεση δροπεριδόλης συγκριτικά με την μέτρηση του διαστήματος QTc πριν από τη θεραπεία), με το διάστημα QTc να είναι σημαντικά μικρότερο μετά την πάροδο του 90ου λεπτού.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η δράση της μεμονωμένης ενδοφλέβιας δόσης αρχίζει 2-3 λεπτά μετά τη χορήγηση. Οι ηρεμιστικές και κατασταλτικές δράσεις τείνουν να επιμένουν επί 2 έως 4 ώρες, παρόλο που το επίπεδο εγρήγορσης μπορεί να επηρεαστεί για χρονικό διάστημα έως και 12 ωρών.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται ταχέως κατά τη διάρκεια των πρώτων 15 λεπτών. Το ποσοστό δέσμευσης με πρωτεΐνες πλάσματος ανέρχεται σε 85-90%. Ο όγκος κατανομής είναι 1,5 l/kg περίπου.

Μεταβολισμός

Η δροπεριδόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ και υπόκειται σε οξείδωση, απαλκυλίωση, απομεθυλίωση και υδροξυλίωση από τα ισοένζυμα 1A2 και 3A4 του κυτοχρώματος Ρ450 και σε μικρότερο βαθμό από το ισοένζυμο 2C19. Οι μεταβολίτες στερούνται νευροληπτικής δραστηριότητας.

Αποβολή

Η αποβολή του φαρμάκου πραγματοποιείται κυρίως μέσα από τον μεταβολισμό. Το 75% απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Μόνο το 1% της δραστικής ουσίας απεκκρίνεται αυτούσιο στα ούρα και το 11% στα κόπρανα. Η κάθαρση ορού είναι 0,8 (0,4-1,8) l/min. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής (t½ß) είναι 134± 13 λεπτά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη με 12 παιδιά (ηλικίας 3,5 έως 12 ετών), οι τιμές του όγκου κατανομής και της κάθαρσης που αναφέρθηκαν ήταν χαμηλότερες από αυτές που βρέθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό (0.58±0.29 l/kg και 4.66±2,28 ml/kg\*min αντίστοιχα) και μειώνονται παράλληλα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής (101.5±26.4min) ήταν παρόμοιος με αυτόν που βρέθηκε στους ενήλικες.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Tα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, δυνατότητα γενοτοξικότητας ή καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* καταδεικνύουν ένα συνολικό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT σε ανθρώπους από τη δροπεριδόλη.

Στους ανθρώπους, η ελεύθερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος είναι περίπου 4 φορές υψηλότερη έως 25 φορές χαμηλότερη από τις συγκεντρώσεις δροπεριδόλης που επηρεάζουν τα τελικά σημεία που εξετάστηκαν στα διαφορετικά συστήματα *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της επίδρασης αυτού του φαρμάκου στην καρδιακή επαναπόλωση. Τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται κατά περίπου μια τάξη μεγέθους στο διάστημα των πρώτων είκοσι λεπτών μετά από τη χορήγηση.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Αυτό το προϊόν είναι απίθανο να αποτελεί κίνδυνο για το περιβάλλον χρησιμοποιούμενο σύμφωνα με τον τρόπο συνταγογράφησης στους ασθενείς.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη

Ταρταρικό οξύ

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Είναι ασύμβατη με τα βαρβιτουρικά. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Αν δεν έχει ανοιχθεί: 3 χρόνια.

Αφού ανοιχθεί για πρώτη φορά: Για άμεση χρήση.

Αφού αραιωθεί: Έχει καταδειχθεί η συμβατότητα της δροπεριδόλης με τη θειική μορφίνη σε χλωριούχο νάτριο 0,9% (14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου) σε πλαστικές σύριγγες. Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες, σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες συνθήκες ασηψίας.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση και το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φαιοκίτρινες γυάλινες φύσιγγες τύπου 1, οι οποίες περιέχουν 1 ml ενέσιμου διαλύματος, που διατίθενται σε συσκευασίες των 5 και 10 φυσίγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Για μία μόνο χρήση. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον τα διαλύματα που είναι διαυγή, άχρωμα και ελεύθερα ορατών σωματιδίων.

Για χρήση στην PCA: Αναρροφήστε δροπεριδόλη και μορφίνη σε μια σύριγγα και συμπληρώστε τον όγκο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ProStrakan Ltd

Galabank Business Park

Galashiels

TD1 1QH

Ηνωμένο Βασίλειο

Αρ. τηλεφώνου: +44 (0)1896 664000

Αρ. φαξ: +44 (0)1896 664001

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

48595/6-7-2012

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

22/03/2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

02/2014