

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xomolix 2,5 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de la solución contiene 2,5 mg de droperidol.

Excipientes con efecto conocido: sodio < 23 mg por ml (ver sección 4.4 para más detalles).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora, con ausencia de partículas visibles.

El pH de la solución de droperidol inyectable es 3,0 – 3,8 y tiene una osmolaridad de aproximadamente 300 miliosmol/ kg de agua.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Xomolix está indicado en:

- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios (PONV) en adultos y, de segunda línea, en niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 18 años).
- Prevención de náuseas y vómitos inducidos por la morfina y sus derivados, durante la analgesia controlada por el paciente (PCA) en el postoperatorio, en adultos.

Hay que tomar ciertas precauciones al administrar droperidol: ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios (PONV).

Adultos: 0,625 mg a 1,25 mg (0,25 a 0,5 ml).

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años): 0,625 mg (0,25 ml)

Insuficiencia renal/hepática: 0,625 mg (0,25 ml)

Población pediátrica

Niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 18 años): 10 a 50 microgramos/kg (hasta un máximo de 1,25 mg).

Niños (menores de 2 años): no recomendado

Se recomienda administrar droperidol 30 minutos antes de la hora en la que se espera que finalice la cirugía. Se puede repetir la dosis cada 6 horas según sea necesario.

La dosis se debe adaptar a cada caso individual. Los factores a tener en cuenta para ello incluyen la edad, el peso corporal, la medicación concomitante, tipo de anestesia y procedimiento quirúrgico.

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por la morfina y sus derivados durante la analgesia controlada por el paciente (PCA) en el postoperatorio.

Adultos: de 15 a 50 microgramos de droperidol por cada mg de morfina, hasta una dosis máxima diaria de 5 mg de droperidol.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años) y pacientes con insuficiencia renal y hepática: no hay datos disponibles en PCA.

Población pediátrica

Niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 18 años): no indicado en PCA.

Una oximetría de pulso continua se deberá llevar a cabo en pacientes con sospecha o con riesgo identificado de arritmia ventricular y se deberá continuar durante 30 minutos tras la administración intravenosa.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Para instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Ver también secciones 4.3, 4.4 y 5.1.

4.3. Contraindicaciones

El droperidol está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Hipersensibilidad a las butirofenonas;
- Conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT (QTc de > 450 ms en mujeres y > 440 ms en hombres). Esto incluye pacientes con prolongación congénita del intervalo QT, pacientes que tengan historia familiar de prolongación congénita del QT y aquellos tratados con medicamentos que se conozca que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5);
- Hipokalemia, hipomagnesemia;
- Bradicardia (< 55 latidos por minuto);
- Tratamiento concomitante que provoque bradicardia;
- Feocromocitoma;
- Estados comatosos;
- Enfermedad de Parkinson;
- Depresión severa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sistema Nervioso Central

El droperidol puede aumentar la depresión del SNC producida por otros medicamentos depresores del SNC. Cualquier paciente sujeto a anestesia y recibiendo medicamentos depresores del SNC potentes o que muestren síntomas de depresión del SNC deberían ser estrictamente monitorizados.

El uso concomitante de metoclopramida y otros neurolépticos puede llevar a un aumento de los síntomas extrapiramidales y debe ser evitado (ver sección 4.5).

Debe utilizarse con cuidado en pacientes con epilepsia (o con antecedentes de epilepsia) y en condiciones que predispongan a la epilepsia o a las convulsiones.

Cardiovascular

Se ha observado hipotensión leve a moderada y, ocasionalmente, taquicardia (refleja) tras la administración de droperidol. Esta reacción generalmente remite espontáneamente. Sin embargo, si persistiese la hipotensión, se debe considerar la posibilidad de la presentación de un estado hipovolémico en cuyo caso deberá considerarse una adecuada reposición de líquidos.

Los pacientes que tengan, o que se sospeche que puedan tener, los siguientes factores de riesgo de arritmia cardíaca deberán ser evaluados cuidadosamente antes de administrarles droperidol:

- Historia previa de enfermedad cardíaca importante incluyendo arritmia ventricular grave, bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado, disfunción del nodo sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica e hipertrofia ventricular izquierda;
- Historia familiar de muerte súbita;
- Insuficiencia renal (particularmente con diálisis crónica);
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa e insuficiencia respiratoria;
- Factores de riesgo de alteraciones electrolíticas, como sería el caso de pacientes que toman laxantes, glucocorticoides, diuréticos que inducen pérdida de potasio, asociada a la administración de insulina en casos agudos, o en pacientes con vómitos o diarrea prolongados.

En los pacientes con riesgo de arritmia cardíaca se deben tener controlados los niveles de electrolitos y de creatinina sérica y se debe excluir la presencia de prolongación del intervalo QT antes de la administración de droperidol.

Una oximetría de pulso continua se deberá llevar a cabo en pacientes con sospecha o con riesgo identificado de arritmia ventricular y se deberá continuar durante 30 minutos tras la administración intravenosa.

General

Para prevenir la prolongación del intervalo QT, es necesario tener cuidado cuando los pacientes estén tomando medicamentos que puedan causar desequilibrio electrolítico (hipokalemia y/o hipomagnesemia), como por ejemplo diuréticos que inducen pérdida de potasio, laxantes y glucocorticoides.

Las sustancias inhibidoras de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP3A4 o ambas, pueden disminuir el grado de metabolización del droperidol y prolongar su acción farmacológica. Por eso se recomienda tener cuidado al administrar droperidol junto con inhibidores potentes de CYP1A2 y CYP3A4 (ver sección 4.5).

Los pacientes que tengan, o se sospeche que puedan tener, historia de alcoholismo o que hayan consumido recientemente grandes cantidades de alcohol deben ser examinados minuciosamente antes de la administración de droperidol.

En caso de hipertermia inexplicable, es esencial interrumpir el tratamiento, ya que puede ser señal de uno de los síntomas de síndrome neuroléptico maligno notificado con el uso de neurolépticos.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo para TEV, todos los factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con Xomolix y se deben tomar medidas preventivas.

La dosis debe reducirse en ancianos y en aquellos con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.2).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicado su uso concomitante

Los medicamentos que se conozca que causan *torsades de pointes* por prolongación del intervalo QT no deben administrarse simultáneamente con droperidol. Ejemplos incluyen:

- Antiarrítmicos de Clase IA,
- Antiarrítmicos de Clase III,
- Antibióticos macrólidos,
- Antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas,
- Antihistamínicos,
- Ciertos medicamentos antipsicóticos,
- Agentes antimaláricos,
- cisaprida, domperidona, metadona, pentamidina.

El uso concomitante de medicamentos que inducen síntomas extrapiramidales, por ejemplo metoclopramida y otros neurolépticos, puede llevar a un aumento en la incidencia de estos síntomas y por consiguiente debe ser evitado.

Debe evitarse el consumo de medicamentos y bebidas alcohólicas.

Se recomienda precaución para su uso concomitante

Para reducir el riesgo de prolongación del intervalo QT, es necesario tener cuidado cuando los pacientes estén tomando medicamentos que puedan inducir un desequilibrio electrolítico (Hipokalemia y/o hipomagnesemia) por ejemplo diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes y glucocorticoides.

El droperidol puede potenciar la acción de los sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas, derivados de la morfina). Lo mismo aplica a los agentes antihipertensivos, ya que puede provocar hipotensión ortostática.

Al igual que otros sedantes, el droperidol puede potenciar la depresión respiratoria causada por los opioides.

Debido a que el droperidol bloquea los receptores de dopamina, puede inhibir la acción de los agonistas de la dopamina, tales como la bromocriptina, el lisuride y la L-dopa.

Las sustancias inhibidoras de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP3A4 o ambas pueden disminuir el grado de metabolización del droperidol y prolongar su acción farmacológica. Por eso, se recomienda tener cuidado al administrar droperidol junto con inhibidores de CYP1A2, inhibidores de CYP3A4 o ambos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad limitada de datos clínicos no han mostrado un aumento del riesgo de malformaciones.

No se ha visto que el droperidol sea teratogénico en ratas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo y desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal.

En niños recién nacidos de madres bajo tratamiento continuado y con altas dosis de neurolépticos, se han descrito alteraciones neurológicas temporales de naturaleza extrapiramidal.

En la práctica, como medida preventiva, es preferible no administrar droperidol durante el embarazo. En la fase final del embarazo, si fuese necesaria su administración, se recomienda un control de las funciones neurológicas del recién nacido.

Lactancia

Es sabido que los neurolepticos del tipo butirofenona se excretan en la leche materna; el tratamiento con droperidol debe limitarse a una única administración. No se recomienda la administración repetida de este medicamento.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra (ver sección 5.3). No se ha establecido el efecto clínico de droperidol en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de droperidol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Los pacientes no deben conducir ni manejar máquinas durante las 24 horas siguientes a la administración de droperidol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante la experiencia clínica fueron casos de somnolencia y sedación. Además se han notificado con menor frecuencia casos de hipotensión, arritmias cardíacas, síndrome neuroleptico maligno (SNM) y síntomas asociados con el SNM, trastornos de movimientos, tales como discinesias, además de casos de ansiedad o agitación.

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Muy raras ($< 1/10.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|---|--|---|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | Discrasias sanguíneas | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacción anafiláctica; Edema angioneurótico; Hipersensibilidad | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | Secreción inapropiada de la hormona anti-diurética |
| Trastornos psiquiátricos | | Ansiedad; Agitación/acatisia | Estados de confusión; Agitación | Disforia | Alucinaciones |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia | Distonía; Crisis oculogiras | | Alteraciones extra-piramidales; Convulsiones; Temblor | Crisis epilépticas; Enfermedad de Parkinson; |

| | | | | | |
|---|-------------|------------------------|---|--|----------------------------------|
| Trastornos cardíacos | | Taquicardia; Mareos | Arritmias cardíacas, incluyendo arritmias ventriculares | Paro cardíaco <i>Torsade de pointes</i> ; Prolongación electrocardiográfica del intervalo QT | |
| Trastornos vasculares | Hipotensión | | | | Síncope |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | Broncoespasmo; Laringoespasmo |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Erupción cutánea | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | Síndrome neuroléptico maligno (SNM) | Muerte súbita | |

Ocasionalmente, se han notificado síntomas potencialmente asociados con el SNM por ejemplo cambios en la temperatura corporal, rigidez y fiebre. Se ha observado alteración en el estado mental con confusión o agitación y alteraciones de la conciencia. La inestabilidad autonómica se puede manifestar como taquicardia, fluctuaciones de la presión arterial, transpiración excesiva/salivación y temblores. En casos extremos, el SNM puede conducir al coma o a trastornos renales y/o hepatobiliares.

Casos aislados de amenorrea, galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia, oligomenorrea y síndrome de abstinencia neonatal al medicamento se han asociado con la exposición prolongada en indicaciones psiquiátricas.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo embolismo pulmonar y trombosis de venas profundas con medicamentos antipsicóticos – frecuencia no conocida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis con droperidol constituyen una extensión de sus acciones farmacológicas.

Los síntomas de una sobredosis accidental son la indiferencia psíquica con una transición hasta el sueño, a veces asociados a un descenso de la tensión arterial.

En dosis mayores o en pacientes sensibles, pueden tener lugar desórdenes extrapiramidales (salivación, movimientos anormales, a veces rigidez muscular). Pueden ocurrir convulsiones en dosis tóxicas.

Raras veces se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular y muerte súbita.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico. Sin embargo, cuando ocurren reacciones extrapiramidales, se debe administrar un anticolinérgico.

Los pacientes con sobredosis de droperidol deben ser estrechamente monitorizados para controlar que no existan signos de prolongación del intervalo QT.

Factores que predisponen a las torsades de pointes, por ejemplo alteraciones electrolíticas (especialmente hipokalemia o hipomagnesemia) y bradicardia deben ser tenidos en cuenta.

La hipotensión pronunciada se debe tratar estimulando el volumen circulatorio y tomando otras medidas apropiadas. Se deben mantener las vías respiratorias despejadas y una oxigenación adecuada; puede ser necesaria una vía respiratoria orofaríngea o un tubo endotraqueal.

Si se requiere, el paciente debe ser observado cuidadosamente 24 horas o más; se deben mantener el calor corporal y un adecuado aporte de líquidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la butirofenona, Código ATC: N05AD08.

El droperidol es una butirofenona neuroléptica. Su perfil farmacológico se caracteriza principalmente por efectos bloqueante dopaminérgico y α_1 - adrenolítico débil. El droperidol carece de actividad anticolinérgica y antihistamínica.

La acción inhibitoria del droperidol sobre los receptores dopaminérgicos en la zona gatillo quimiorreceptora en el área postrema, proporciona un potente efecto antiemético, especialmente útil para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios y/o náuseas y vómitos inducidos por analgésicos opioides.

A una dosis de 0,15 mg/kg, el droperidol induce una caída en la tensión arterial media (TAM) debido a una disminución del gasto cardíaco en una primera fase, y posteriormente a causa de una disminución en la precarga. Estos cambios ocurren independientemente a cualquier alteración en la contractilidad miocárdica o resistencia vascular. El droperidol no afecta la contractilidad miocárdica o el ritmo cardíaco, por consiguiente no causa efecto inotrópico negativo. Su efecto bloqueante α_1 - adrenérgico débil puede causar una hipotensión moderada y una disminución en la resistencia vascular periférica y puede reducir la presión arterial pulmonar (particularmente si se encuentra anormalmente elevada). También puede reducir la incidencia de la arritmia inducida por epinefrina, pero no previene otras formas de arritmia cardíaca.

El droperidol produce un efecto antiarrítmico en particular a una dosis de 0,2 mg/kg por medio de un efecto en la contractilidad miocárdica (prolongación del período refractario) y una disminución en la presión sanguínea.

Dos estudios (uno controlado con placebo y uno comparativo controlado con tratamiento activo) llevados a cabo en el contexto de la anestesia general y diseñados para identificar mejor los cambios del QTc asociados con el tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios por medio de pequeñas dosis de droperidol (0,625 y 1,25 mg intravenosos y 0,75 mg intravenosos respectivamente) identificaron una prolongación del intervalo QT a los 3-6 min tras la administración de 0,625 y 1,25 mg de droperidol (respectivamente 15 ± 40 y 22 ± 41 ms), pero estos cambios no difirieron significativamente si se comparan con aquellos observados con la solución salina (12 ± 35 ms). No se observaron diferencias estadísticamente

significativas entre los grupos de droperidol y solución salina en el número de pacientes con una prolongación QTc mayor al 10% con respecto al valor basal. No hubo evidencia de prolongación de QTc inducida por droperidol después de la cirugía.

No se notificaron latidos cardíacos ectópicos en los registros electrocardiográficos de 12 derivaciones durante el período perioperatorio. El estudio comparativo con tratamiento activo con 0,75 mg de droperidol intravenoso identificó una prolongación significativa del intervalo QTc (máximo de 17 ± 9 ms a los dos minutos de haberse inyectado droperidol cuando se lo comparó con la medición de QTc previa al tratamiento) con el intervalo QTc significativamente menor después del minuto 90.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El efecto de una única dosis intravenosa comienza a los 2-3 minutos de su administración. Los efectos tranquilizantes y sedantes tienden a perdurar de 2 a 4 horas, aunque el estado de alerta puede verse afectado hasta 12 horas.

Distribución

Después de la administración intravenosa, las concentraciones en plasma disminuyen rápidamente durante los primeros 15 minutos. La unión a proteínas plasmáticas se encuentra entre 85-90%. El volumen de distribución es de aproximadamente 1,5 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

El droperidol es extensamente metabolizado en el hígado y sufre oxidación, desalquilación, desmetilación e hidroxilación por las isoenzimas 1A2 y 3A4 del citocromo P450 y en menor medida por el 2C19. Los metabolitos carecen de actividad neuroléptica.

Eliminación

La eliminación ocurre principalmente a través del metabolismo; el 75% se elimina por medio de los riñones. Sólo el 1% de la sustancia activa se elimina en forma inalterada con la orina, y el 11% con las heces. El aclaramiento plasmático es del 0,8 (0,4 – 1,8) l/min. La semivida de eliminación ($t_{1/2\beta}$) es de 134 ± 13 min.

Población pediátrica

En un estudio en niños (entre 3,5 y 12 años), los valores del volumen de distribución y el aclaramiento observados fueron menores que los encontrados en la población adulta ($0,58 \pm 0,29$ l/kg y $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min, respectivamente) y disminuyen en paralelo. La semivida de eliminación ($101,5 \pm 26,4$ min) fue similar a la encontrada en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Los estudios electrofisiológicos de droperidol *in vitro* e *in vivo* indican riesgo de prolongación del intervalo QT en humanos.

En humanos, el pico de concentración plasmática de droperidol libre es aproximadamente entre 4 veces mayor y 25 veces menor que las concentraciones de droperidol que afectan a las variables examinadas en los diferentes sistemas de test *in vitro* e *in vivo*, utilizados para evaluar el impacto de este fármaco sobre la repolarización cardíaca. Los niveles plasmáticos disminuyen cerca de un orden de magnitud después de los primeros veinte minutos tras la administración.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No es probable que el uso de este producto siguiendo la información del producto presente un riesgo para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Ácido tartárico
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Incompatible con los barbitúricos. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

6.3. Periodo de validez

- Cerrado: 3 años.
- Después de la primera apertura: Para su uso inmediato.
- Después de la dilución: Se ha demostrado la compatibilidad de droperidol con sulfato de morfina en cloruro de sodio al 0,9% (14 días a temperatura ambiente) en jeringuillas de plástico. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones en las que se haya guardado, una vez abierto, antes de ser utilizado, son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben superar las 24 horas a temperatura entre 2 y 8°C, a no ser que la disolución se haya conservado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución y primera apertura del medicamento ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio ámbar tipo I que contienen 1 ml de solución inyectable, en paquetes de 10 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sólo para uso individual. La solución que no se utilice se debe descartar.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de ser utilizada. Sólo se deben utilizar soluciones transparentes e incoloras, libres de partículas visibles.

Para utilizar en la PCA: Extraiga droperidol y morfina con una jeringa y llegue al volumen deseado con 0,9% de cloruro sódico para inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger
75016 Paris
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.837

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2018